

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

MEDICINĂ GENERALĂ

*Furosemid și Hidroclorotiazidă/Amilorid oral versus Furosemid
intravenos în tratamentul retenției hidrosaline la pacienți cu sindrom
nefrotic*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. GENER ISMAIL

Student-doctorand:

FRĂȚILĂ VALENTINA-GEORGIANA

2025

Cuprins

Listă lucrări publicate.....	3
Listă abrevieri și simboluri.....	4
Introducere	8
I.Partea generală	13
1. Sindromul nefrotic	13
1.1. Definiția, etiologia și epidemiologia sindromului nefrotic	13
1.2. Diagnostic: semne și simptome.....	14
1.3. Complicații.....	16
1.3.1. Tromboza.....	16
1.3.2. Hiperlipidemia.....	17
1.3.3. Infecțiile	18
1.3.4. Injuria acută a rinichiului (IRA)	19
1.3.5. Disfunție endocrină.....	20
1.3.6. Malnutriție.....	21
2. Hipervolemia secundară sindromului nefrotic	22
2.1. Teoria Underfill	22
2.1.1. Hipoalbuminemia	25
2.1.2. Hipovolemia	25
2.1.3. Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA).....	27
2.1.4. Hormonul antidiuretic (ADH)	28
2.1.5. Sistemul nervos simpatic (SNS)	28
2.1.6. Peptidul natriuretic atrial (PNA).....	29
2.2. Teoria overfill.....	30
2.2.1. Serin proteaze	30
2.2.2. Canalul ENaC.....	32
3. Managementul hipervolemiei	34
3.1. Tratamentul non-farmacologic	34
3.2. Tratamentul farmacologic	35
3.2.1. Diureticele de ansă.....	39
3.2.2. Diureticele tiazidice și tiazidic-like	40
3.2.3. Inhibitorii de anhidrază carbonică (Inhibitorii CA)	40
3.2.4. Diureticele economisitoare de potasiu	41

3.2.4.1. Antialdosteronicele.....	42
3.2.4.2. Antagoniștii canalului ENaC	43
3.2.5. Antagoniștii de vasopresină.....	44
3.2.6. Diureticele osmotice	45
3.2.7. Inhibitorii de SGLT ₂	46
3.3. Hipervolemia rezistentă la diuretice	46
II Contribuții personale	50
4. Furosemid și Hidroclorotiazidă/Amilorid oral versus Furosemid intravenos în tratamentul retenției hidrosaline la pacienți cu sindrom nefrotic.....	50
4.1. Ipoteza de lucru și obiective specifice	50
4.2. Materiale și metode	51
4.2.1. Tipul studiului.....	51
4.2.2. Criterii de includere	51
4.2.3. Criterii de excludere.....	51
4.2.4. Protocolul studiului.....	52
4.2.4.1. Randomizare și Tratament	54
4.2.4.2. Măsurători.....	58
4.2.4.3. Analiza statistică	62
4.3. Rezultate	62
4.3.1. Caracteristici clinice și paraclinice	63
4.3.2. Obiectivele primare și secundare.....	74
4.3.3. Reacții adverse.....	82
4.4. Discuții	86
4.5. Concluzii	120
5. Concluzii și contribuții personale.....	122
Bibliografie.....	129

Cuprins rezumat

Listă lucrări publicate.....	4
Listă cu abrevieri	5
Introducere	9
Motivația alegerii temei de cercetare	9
Ipoteza de cercetare.....	10
Furosemid și Hidroclorotiazidă/Amilorid oral versus Furosemid intravenos în tratamentul retenției hidrosaline la pacienți cu sindrom nefrotic	11
1. Ipoteza de lucru și obiective specifice.....	11
2. Material și metode.....	11
2.1. Tipul studiului și populația studiată.....	11
2.2. Protocolul studiului	13
2.3. Randomizare și Tratament	13
2.4. Analiza statistică.....	15
3. Rezultate.....	15
3.1. Caracteristici la baseline	15
3.2. Obiective primare și secundare	17
3.3. Reacții adverse	20
4. Discuții	22
4.1. Concluzii.....	26
Concluzii și contribuții personale	27
Bibliografie selectivă	33

Listă lucrări publicate

1. **Georgiana-Valentina Frătilă**, Bogdan Obrișcă, Gener Ismail. *A practical approach to sequential nephron blockade in acute decompensated heart failure*, Romanian Journal of Cardiology, 2023, 33 (3), 1-10, DOI:[10.2478/rjc-2023-0021](https://doi.org/10.2478/rjc-2023-0021)
2. **Georgiana Frătilă**, Bogdan Marian Sorohan, Camelia Achim, Andreea Andronesi, Bogdan Obrișcă, Gabriela Lupușoru, Diana Zilișteanu, Roxana Jurubiță, Raluca Bobeică, Sonia Bălănică, Georgia Micu, Valentin Mocanu, Gener Ismail, *Oral Furosemide and Hydrochlorothiazide/Amiloride versus Intravenous Furosemide for the Treatment of Resistant Nephrotic Syndrome*. J Clin Med 2023 Nov 1;12(21):6895, IF 3.9, <https://doi.org/10.3390/jcm12216895>
3. **Valentina-Georgiana Frătilă**, Gabriela Lupușoru, Bogdan Marian Sorohan, Bogdan Obrișcă, Valentin Mocanu, Mircea Lupușoru, Gener Ismail. *Nephrotic Syndrome: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches*, Biomedicines 2024, 12(3), 569, IF 4.7, <https://doi.org/10.3390/biomedicines12030569>.
4. **Valentina-Georgiana Frătilă**, Gabriela Lupușoru, Bogdan Marian Sorohan, Bogdan Obrișcă Valentin Mocanu, Mircea Lupușoru, Gener Ismail. *Combination of Diuretics in States of Resistant Nephrotic Edema: a Case Presentation*, MAEDICA - a Journal of Clinical Medicine 2024, 19(3), 641-647, <https://doi.org/10.26574/maedica.2024.19.3.641>

Listă cu abrevieri

eRFG- Rata de filtrare glomerulară estimată

n- Număr

p- Valoare statistică

suPAR- Forma solubilă a receptorului pentru activatorul de plasminogen de tip urokinază

uPA- Activatorul plasminogenului de tip urokinază

uPAR- Activatorul plasminogenului de tip urokinază

AA- Amiloid A

Ac- Anticorpi

ADH- Hormonul antidiuretic

ADN- Acid dezoxiribonucleic

AE1- Anion exchanger 1

AE4- Anion exchanger 4

AgHBs- Antigen HBs

AINS- Antiinflamator nesteroidian

ANCA- Anticorpi anti-citoplasma neutrofile

ANCA- Anticorpi anti-citoplasmă neutrofile

Anti-ADNdc- Anticorpi anti-ADN dublu catenar

Anti-VHC- Anticorpi anti Virusul hepatitei C

AQP-2/4- Aquaporin-2/4

ATP- Adenozintrifosfat

BCM- Body composition monitor

BRA- Blocanți ai receptorilor angiotensinei de tip II

CA- anhidrază carbonică

CASR- Calcium-sensing receptor

CETP- Proteină de transfer ai esterilor de colesterol

CFM- Ciclofosfamidă

ClC Ka/b- Chloride channels with barttin

CLCN- Canalul de clor bazolateral

CO₂- Dioxid de carbon

Csp- Ciclosporină
DCT2- Distal convoluted tubule
ECW- Extracellular Water
EGTA- Acid aminopolicarboxilic
ENaC- Canalul epitelial de sodiu
FENa- Frația de excreție a sodiului
FR- Factor reumatoid
GC- Glucocorticoizi
GLUT2- Glucose transporter 2
GMPc- Guanozin monofosfat ciclic
GSFS- Glomeruloscleroză focală și segmentară
GTP- Guanozin-trifosfat activator al proteinei G
H⁺ ATP-ază- Pompa de protoni
H⁺/K⁺ ATP-ază- Pompa de hidrogen/potasiu
H₂CO₃- Acid carbonic
HCO₃⁻- Bicarbonat de sodiu
HCTZ- Hidroclorotiazidă
HDL- High density lipoprotein
HIV- virusul imunodeficienței
HIV- Virusul imunodeficienței umane
IEC- Inhibitori de enzimă de conversie
IgA- Imunoglobulina IgA
IgG- Imunoglobulina IgG
IgM- Imunoglobulina IgM
INR- International normalized ratio
IRA- Injurie acută a rinichiului
KU- Potasiu urinar
LCAT- Lecitin-colesterol-aciltransferază
LDL- Low density lipoprotein
MBG- Anticorpi anti-membrană bazală glomerulară
MR- Receptorul mineralocorticoid

MRP4- Proteina de transport membranar de tip 4
Na⁺/K⁺ ATP-ază- Pompa de sodiu/potasiu
NaU- Sodiū urinar
NBCe1-A- Electrogenic sodium bicarbonate cotransporter 1
NCC- Cotransportorul de Na⁺/Cl⁻
NCKK2- Cotransportor de sodiu/potasiu/clor
NCX1- Sodium-calcium exchanger
NDCBE- Proteină de transport de Cl⁻/HCO₃⁻- dependentă de sodiu
NGAL- Gelatinaza neutrofilică asociată lipocalinei
NHE1/3- Antiporterul sodiu-hidrogen tip 1/3
NKCC1- Cotransportor de sodiu/potasiu/clor
NL- Nefrită lupică
NGLM- Nefropatie cu leziuni minime glomerulare
NM- Nefropatie membranoasă
NYHA- New York Heart Association
PCSK9- Proproteina convertazei subtilisin/kexin tip 9
PD- Farmacodinamică
PK- Farmacocinetică
PLA2R- Receptorul fosfolipazei-A2
PMCA- Plasma membrane Ca²⁺ ATPase
PNA- Peptidul natriuretic atrial
RAC- Raport albumină/creatinină urinară
ROMK- Renal outer medullary potassium channel
RTX- Rituximab
SGLT1- Cotransportorul de tip 1 pentru sodiu și glucoză
SGLT2- Cotransportorul de tip 2 pentru sodiu și glucoză
SNS- Sistemul nervos simpatic
SRAA- Sistem renină-angiotensină-aldosteron
SSA- Antigenul A asociat cu sindromul Sjögren
SSB- Antigenul B asociat cu sindromul Sjögren
TAD- Tensiunea arterială diastolică

TAS- Tensiunea arterială sistolică

TBG- Globulina de legare a tiroxinei

TRPM6/7- Transient receptor potential cation channel subfamily M member 6/7

TRPV5- Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5

TSH- Hormon de stimulare tiroidiană

TTKG- Gradient transtubular de potasiu

V2R- Receptorul de tip 2 de vasopresină

VLDL- Very low density lipoprotein

VSH- Viteza de sedimentare a hematiilor

α - alpha

β - beta

γ - gamma

Introducere

Motivația alegerii temei de cercetare

Edemul reprezintă atât unul dintre elementele constitutive ale sindromului nefrotic, alături de hipoalbuminemie, proteinurie și dislipidemie, cât și semnul care domină tabloul clinic și aduce pacientul la medic. Adesea hipervolemia se manifestă prin congestie pulmonară însoțită de dispnee, valori ridicate ale tensiunii arteriale, edeme periferice sau mărirea abdomenului prin lichid de ascită, fiind motivul pentru care pacienții solicită asistență medicală de cele mai multe ori. Retenția hidrosalină este o complicație a sindromului nefrotic, care, în funcție de severitatea sa, poate fi asociată cu riscuri cardiovasculare, hipertensiune arterială, predispoziție la infecții localizate sau sepsis, anasarcă, inclusiv nefrosarcă și mobilitate redusă (1,2)

Incidența raportată a glomerulopatiilor asociate cu sindromul nefrotic în rândul populației adulte este de 2,6 cazuri la fiecare 100.000 de persoane pe an (1). Chiar dacă sindromul nefrotic este o cauză rară a bolii cronice de rinichi, conform Agenției pentru Cercetare și Calitate în Sănătate din Statele Unite ale Americii, spitalizările asociate expansiunii volemice cauzate de boli renale sau hepatice generează costuri de 9.7 miliarde de dolari, în timp ce costurile pentru spitalizările asociate insuficienței cardiace decompensate ajung doar la 13.6 miliarde, fără să le depășească considerabil (2). Diureticele rămân principalul tratament pentru hipervolemie, indiferent de etiologie. Cu toate acestea, nu există ghiduri de tratament, mai ales în cazul hipervolemiei rezistente la tratament (1,2). Clinicienii administrează terapia diuretică atât pe baza experienței, cât și în funcție de disponibilitatea medicamentelor.

Hipervolemia rezistentă la diuretice reprezintă o condiție clinică particulară, caracterizată prin lipsa unui răspuns clinic adecvat la tratamentul diuretic administrat în doze maxime. Acești pacienți prezintă, de regulă, edeme persistente cu diureză redusă și greutate staționară sau chiar pot manifesta câștig ponderal (3). Studiile epidemiologice au evidențiat că incidența hipervolemiei rezistente la tratament este de aproximativ 20-35%, ajungând la un procent de până la 50-70% la pacienții cu patologie renală, asociindu-se cu un prognostic nefavorabil (4). Cauzele rezistenței la tratament sunt numeroase, dintre care prezența serin-proteazelor în urină la pacienții cu sindrom nefrotic este o cauză particulară a acestei patologii.

Ipoteza de cercetare

Studiile pe modele experimentale animale de sindrom nefrotic "unilateral" au demonstrat inițial că în cazul sindromului nefrotic indus la nivelul unui singur rinichi, există mecanisme localizate la nivel renal implicate în retenția hidrosalină, contrazicând astfel teoria "underfill", conform căreia hipoalbumina conduce la hipovolemie intravasculară și activarea mecanismelor neuro-hormonale care mențin statusul volemic (5–10).

În partea generală a lucrării doctorale am punctat lucrurile principale despre complicațiile sindromului nefrotic, cu accent în mod special pe retenția hidrosalină rezistentă la tratamentul diuretic, potențialele mecanisme implicate în hipervolemie și particularitățile rezistenței la tratament la pacientul cu sindrom nefrotic. De asemenea, au fost detaliate opțiuni de tratament diuretic, subliniind importanța blocantelor canalului epitelial de sodiu, cunoscut și drept canalul amilorid sensibil ENaC și a prezenței serin protezealor în urină în cazul proteinuriei. Partea specială constă într-un studiu clinic randomizat efectuat pe pacienți cu sindrom nefrotic fără diabet zaharat, ce a dorit să evalueze eficiența tratamentului diuretic cu amilorid utilizat în combinație cu furosemid oral și hidroclorotiazidă în comparație cu abordarea clasică de tratament diuretic cu furosemid intravenos.

Furosemid și Hidroclorotiazidă/Amilorid oral versus Furosemid intravenos în tratamentul retenției hidrosaline la pacienți cu sindrom nefrotic

1. Ipoteza de lucru și obiective specifice

Obiectivul primar a fost evaluarea non-inferiorității asocierii de diuretice orale față de administrarea intravenoasă de diuretic de ansă în modificarea curbei ponderale la pacienți cu sindrom nefrotic și hipervolemie rezistentă la tratament. Obiectivele secundare au fost diferențierea statusului volemic evaluat prin bioimpedanță la finalul celor 5 zile de tratament și obiective secundare de siguranță, precum hipotensiunea arterială, dezechilibrele hidroelectrolitice și acidobazice (hiponatremia severă, hipo- sau hiperpotasemia severă, hipomagnezemia, alcaloza metabolică hipercloremică necompensată), injuria acută a rinichiului și accentuarea hipervolemiei.

2. Material și metode

2.1. Tipul studiului și populația studiată

Pentru evaluarea obiectivelor a fost efectuat un studiu prospectiv, deschis, unicentric, randomizat 1:1, de non-inferioritate, ce a inclus 22 de pacienți adulți cu sindrom nefrotic și hipervolemie rezistentă la tratament, internați în Clinica de Nefrologie a Institutului Clinic Fundeni în perioada ianuarie 2021 și decembrie 2022.

Hipervolemia rezistentă la tratament a fost definită drept o fracție de excreție a sodiului (FENa) de sub 0.2%, după o pauză de administrare a diureticelor de 24 h, în cazul pacienților care prezentau tratament diuretic inițiat deja la domiciliu sau într-o altă unitate spitalicească. Definiția hipervolemiei rezistente este în conformitate cu studiul lui Knauf și a colaboratorilor (11), însă nu reprezintă o definiție standard, având în vedere lipsa unui consens și a unor studii pe scară largă care să ofere o definiție exactă.

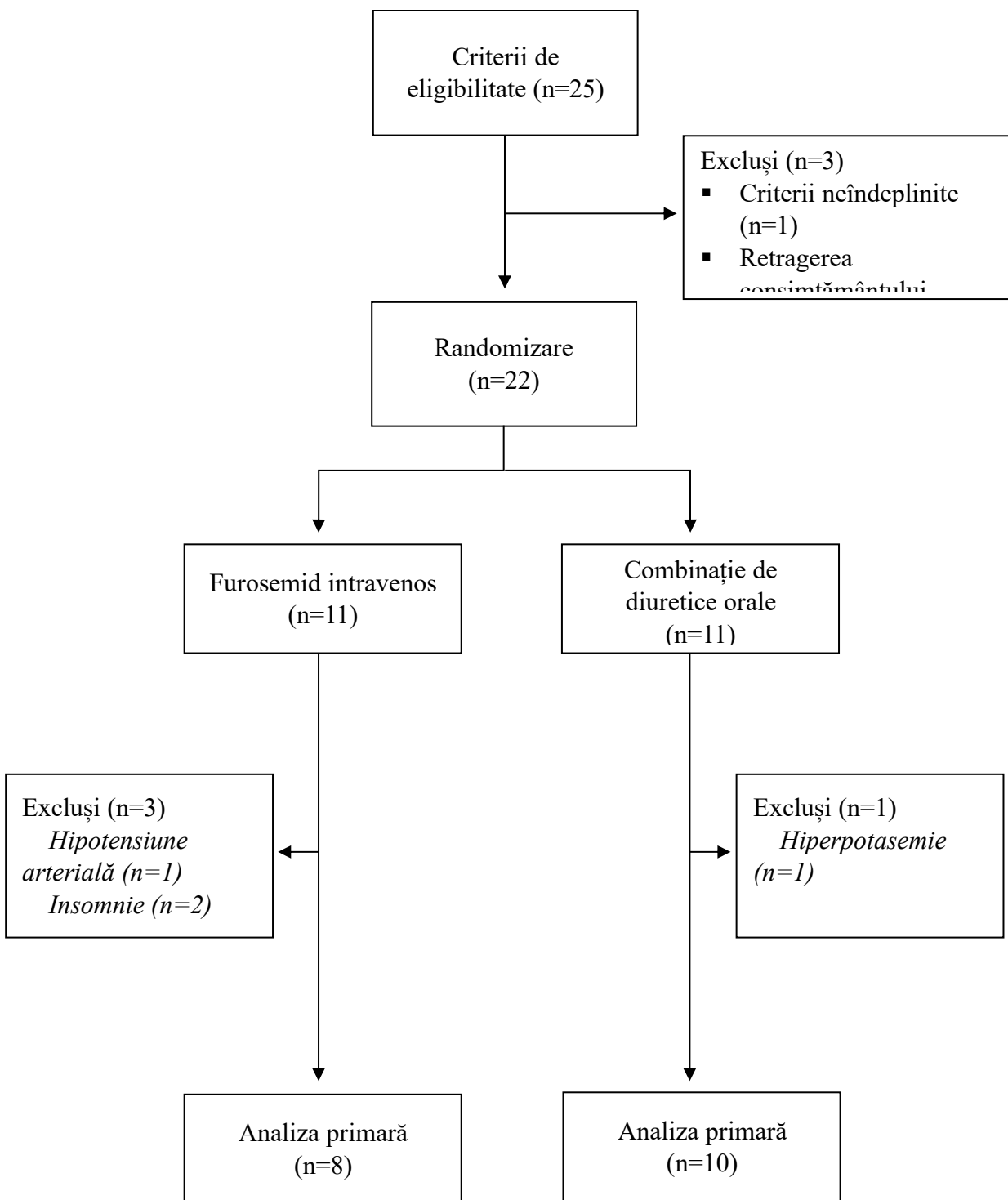


Figura 1. Randomizarea pacienților în cele două grupuri de tratament

Criteriile de excludere au fost prezența diabetului zaharat de tip 1 sau 2, funcția renală cu rată estimată a filtrării glomerulare (eRFG) de sub 30 ml/min/1,73 m² conform CKDEPI, prezența dezechilibrelor electrolitice și acidobazice, precum hipo- sau hiperpotasemia, hiponatremia, alcaloza metabolică și pacienții cu o stare generală degradată cauzată de retenția hidrosalină, precum congestia pulmonară severă sau prezența unei infecții active necontrolate. Am exclus de asemenea gravidele, pacienții cu transplant renal, cei cu consum de antiinflamator nesteroidian (AINS) anterior includerii în studiu, cu alergii cunoscute la medicamentele utilizate în cadrul studiului și pacienții cu multiple device-uri incompatibile cu efectuarea bioimpedanței, precum defibrilator/pacemaker/proteze metalice.

2.2. Protocolul studiului

Înainte de includerea în studiu, toți pacienți eligibili au fost supuși unui screening, prin efectuarea unei anamneze medicale, a unui examen clinic complet și determinarea investigațiilor relevante pentru studiu. După inițierea tratamentului diuretic, pe parcursul perioadei de urmărire de 5 zile, au fost efectuate evaluări clinice zilnice, investigații de laborator, ce au inclus analize de sânge și urină, și măsurători de impedanță.

2.3. Randomizare și Tratament

Dintre cei 25 de pacienți eligibili pentru studiu, au fost incluși 22 de pacienți, ce au fost distribuiți 1:1, 11 pacienți în grupul de tratament cu diuretic oral cu furosemid și combinația fixă de hidroclorotiazidă/amilorid, respectiv 11 pacienți în grupul de tratament cu furosemid intravenos.

Pe parcursul studiului au fost excluși trei pacienți din grupul pacienților cu furosemid intravenos și un pacient din grupul pacienților cu tratament diuretic oral, astfel încât doar 18 pacienți au fost incluși în analiza finală.

Înainte de randomizare, pacienții au avut o perioadă de „wash-out” de 24 de ore, timp în care au urmat o dietă săracă în sodiu asociată cu restricție de lichide, fără administrarea unui diuretic. Pacienții cu FENa sub 0.2% au fost declarați ca având rezistență la tratamentul diuretic și au fost incluși în studiu, fiind repartizați într-unul dintre cele două grupuri de tratament (Figura 2).

Tabel 1. Ajustarea dozelor de tratament în funcție de diureza/24 h

Ajustarea dozelor de tratament în grupul cu combinație orală de diuretice	
Wash-out 24 h	furosemid 40 mg + hidroclorotiazidă/amilorid 50/5 mg
Diureză > 5 l/24 h	Se reduce doza de furosemid cu 20 mg
Diureza < 5 l/24 h	Se menține aceeași doză

Ajustarea dozelor de tratament în grupul cu furosemid intravenos	
Wash-out 24 h	40 mg bolus iv + 5 mg/h
Diureză > 5 l/24 h	Se reduce cu 2.5 mg/h
Diureza < 5 l/24 h	Se menține aceeași doză

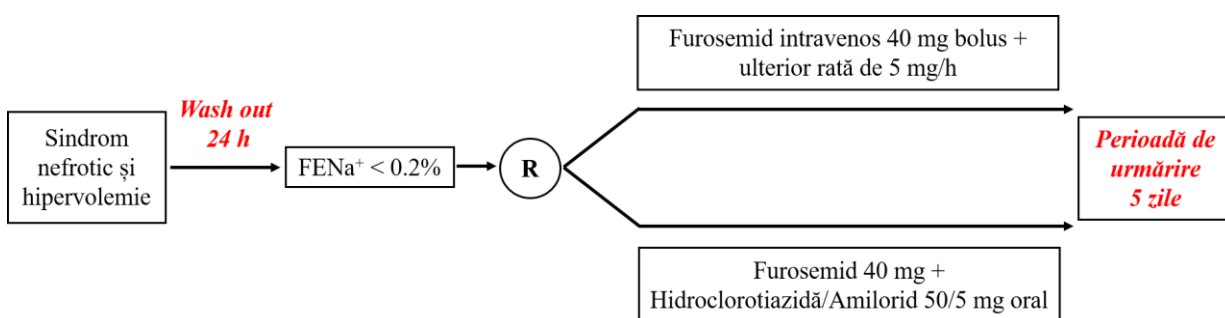


Figura 2. Protocolul de administrare al diureticelor în ambele grupuri de tratament

Un grup de pacienți a primit a primit combinația de diuretice orale cu furosemid în doză de 40 mg/zi și hidroclorotiazidă/amilorid în doză de 50/5 mg/zi, iar cel de-al doilea grup de pacienți a primit furosemid intravenos, începând cu o doză bolus de 40 mg, urmată de administrare continuă de 5 mg/h pe o durată de 5 zile. Tratamentul a fost ajustat conform Tabelului 1, luând în calcul diureza/24 ore.

2.4. Analiza statistică

Pentru analiza statistică a datelor studiului și pentru reprezentarea datelor în figuri au fost utilizate SPSS versiunea 26 (SPSS Inc. Software, Chicago, IL, SUA) și GraphPad Prism versiunea 10.0.0 (1992–2023 GraphPad Software, LLC, San Diego, CA, SUA). Au fost analizate variabile continuu, folosind testul Student T și fiind exprimate ca medie $\pm$ deviație standard (DS) și variabile categorice, folosind Testul chi-pătrat și testul Fisher (Fisher-Snedecor) și fiind exprimate ca numere și procente. Testul "paired sample t-test" a fost utilizat pentru calcularea diferențelor caracteristicilor variabilelor continue în fiecare grup. Folosind analiza de covarianță (ANCOVA) au fost calculate diferențele dintre medii între cele două grupuri, considerând parametri de bază drept covariante. Diferența media între cele două grupuri a fiecărui parametru măsurat a fost exprimată ca diferența medie ajustată la un interval de încredere (IC) de 95%. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic.

3. Rezultate

3.1. Caracteristici la baseline

Caracteristicile generale ale pacienților sunt descrise în Tabelul 2. Cei 22 de pacienți au fost distribuiți 1:1 în cele două grupuri de tratament. Pe parcursul studiului, în grupul cu furosemid intravenos, 3 pacienți au prezentat reacții adverse, în timp ce în grupul cu furosemid, hidroclorotiazidă și amilorid oral, un pacient a prezentat reacții adverse, determinând excluderea acestora din studiu. Prin urmare, 8 pacienți din grupul cu furosemid intravenos și 10 pacienți din grupul cu combinație orală de diuretice au fost incluși în analiza finală.

Nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri în ceea ce privește caracteristicile clinice și paraclinice de bază, după cum se poate observa în Tabelul 2 și 3. În grupul de pacienți cu furosemid intravenos a existat un procent mai mare de femei (63.6 % versus 36.4%). Nefropatia membranoasă a fost cea mai frecvent întâlnită cauză a sindromului nefrotic în ambele grupuri de pacienți.

Tabel 2. Caracteristici clinice

	Furosemid intravenos (n=11)	Furosemid + Hidroclorotiazidă/ Amilorid (n=11)	<i>p</i>
Vârstă (medie, ani)	49 ± 11.35	46.55 ± 20.09	<i>0.72</i>
Sex (%)			
Masculin	4 (36.4%)	6 (54.5%)	<i>0.40</i>
Feminin	7 (63.6%)	5 (45.5%)	
Etiologie sindrom nefrotic (%)			
NM	4 (36.4%)	6 (54.5%)	<i>0.10</i>
GSFS	1 (9.1%)	0 (0%)	
NGLM	2 (18.2%)	3 (27.3%)	
NL	0 (0%)	2 (18.2%)	
Altele*	4 (36.4%)	0 (0%)	
Tipul sindromului nefrotic (%)			
La debut	10 (90.9%)	9 (81.8%)	<i>1.00</i>
Recădere	1 (9.1%)	2 (18.2%)	
Imunosupresie anterioară	1 (9.1%)	2 (18.2%)	<i>0.58</i>
Imunosupresie curentă	3 (27.3%)	8 (72.8%)	<i>0.08</i>
Tipul imunosupresiei curente (%)			
Csp	0 (0%)	2 (18.2%)	<i>0.30</i>
RTX	1 (9.1%)	1 (9.1%)	
CFM	1 (9.1%)	0 (0%)	
GC	1 (9.1%)	3 (27.3%)	
GC + CFM	0 (0%)	1 (9.1%)	
GC + CFM + RTX	0 (0%)	1 (9.1%)	
Fără	8 (72.7%)	3 (27.3%)	
Greutate, (medie, kg)	89.60 ± 21.27	81.79 ± 11.60	
Diureză (medie, ml/24 h)	1263.64 ± 520.14	1145.45 ± 598.93	<i>0.62</i>
Status volemic (medie, l)	5.46 ± 3.52	9.12 ± 4.71	<i>0.05</i>
TA sistolică, (medie, mmHg)	125.45 ± 31.10	128.63 ± 19.50	<i>0.77</i>
TA diastolică, (medie, mmHg)	79.09 ± 10.44	82.72 ± 12.72	<i>0.47</i>

Tabel 3. Caracteristici paraclinice

	Furosemid intravenos (n=11)	Furosemid + Hidroclorotiazidă/ Amilorid (n=11)	<i>p</i>
Creatinină serică, (medie, mg/dl)	1.09 ± 0.48	1.22 ± 0.59	0.59
Uree, (medie, mg/dl)	38.7 ± 18.49	47.39 ± 14.47	0.23
Albumină serică, (medie, g/dl)	2.18 ± 0.32	1.80 ± 0.75	0.13
Sodiu seric, (medie, mEq/l)	141.02 ± 2.70	138.04 ± 3.34	0.50
Potasiu seric, (medie, mEq/l)	4.34 ± 0.35	4.16 ± 0.60	0.40
Calciu seric, (medie, mg/dl)	7.99 ± 0.53	7.98 ± 0.64	0.97
Magneziu seric, (medie, mg/dl)	1.73 ± 0.34	2.06 ± 0.32	0.17
Bicarbonat seric, (medie, mg/dl)	30.42 ± 2.71	28.57 ± 3.77	0.44
pH sangvin	7.38 ± 0.03	7.38 ± 0.04	1.00
Hematocrit, (medie, %)	34.03 ± 7.29	37.63 ± 3.36	0.15
Parametri urinari din urina recoltată/24 h			
Sodiu (medie, mmol/l)	54.25 ± 29.79	58.59 ± 35.32	0.75
Potasiu (medie, mmol/l)	25,98 ± 8.01	36.73 ± 20.34	0.12
Proteinurie (medie, g/l)	7.04 ± 3.50	6.91 ± 2.73	0.92

Majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu sindrom nefrotic la debut, comparativ cu pacienții cu recidivă, procentajele fiind de 86,36% și, respectiv, 13,64%.

Un procent mai mic de pacienți a primit tratament imunosupresor în grupul cu furosemid intravenos comparativ cu grupul tratat cu diuretice orale (72,7% față de 28,6%, $p = 0.08$), însă din punct de vedere statistic, nu s-a observat o diferență semnificativă între cele două grupuri de tratament. Corticoterapia a fost cel mai des utilizată în ambele grupuri de tratament. De asemenea, pacienții cu furosemid intravenos au avut un status de volemie măsurat prin bioimpedanță mai redus la baseline (5.46 ± 3.52 versus 9.23 ± 4.71 l, $p = 0.05$), dar fără diferențe semnificative între grupurile de tratament.

3.2. Obiective primare și secundare

Se observă faptul că pacienții care au primit tratament diuretic oral cu furosemid, hidroclorotiazidă și amilorid au prezentat o reducere semnificativă statistic a curbei ponderale în

comparație cu pacienții cu furosemid intravenos [-7,10 kg (IC 95%: -18.30 la -4.30) versus -4,55 kg (IC 95%: -6.73 la 2.36)]. Diferența medie ajustată dintre cele două grupuri în ceea ce privește scăderea curbei ponderale față de valoarea de la baseline, a fost favorizată de tratamentul cu diuretice orale combinate [diferența medie ajustată: -3.33 kg (IC 95%: -6.34 la -0.31), $p = 0.03$]. Această diferență a curbei ponderale nu este însoțită și de o diferență semnificativă statistic a diurezei, natriurezei sau statusului de volemie măsurat prin bioimpedanță. În plus, niciun pacient nu a atins statusul de euvolemie la finalul celor 5 zile de tratament diuretic.

Tabel 4. Diferența parametrilor clinici și paraclinici între ziua 1 și ziua 5 de tratament

	Comparație orală de diuretice	Furosemid intravenos		
Caracteristici clinice				
	Diferența medie de la baseline	Diferența medie de la baseline	Diferența medie ajustată	<i>p</i>
Δ Greutate (kg)	-7.10 (-18.30 to -4.30)	-4.55 (-6.73 to -2.36)	-3.33 (-6.34 to -0.31)	0.03
Δ Diureza/24 h (ml)	1090 (418.55 to 1761.44)	1087.5 (-187.01 to 2362.01)	7.78 (-1277.41 to 1292.97)	0.99
Δ Status volemie (l)	-4.71 (-6.87 to -2.54)	-3.91 (-5.69 to -2.13)	-0.05 (-2.6 to 2.6)	0.96
Δ TA sistolică (mmHg)	-7.5 (-20.25 to 5.25)	-3.12 (-27.89 to 21.65)	-2.25 (-17.17 to 12.67)	0.73
Δ TA diastolică (mmHg)	-6.50 (-15.10 to 2.10)	-8.75 (-19.17 to 1.67)	-5.64 (-13.14 to 1.86)	0.13
Caracteristici paraclinice				
Δ Creatinină serică (mg/dl)	0.23 (0.11 to 0.36)	0.21 (-0.03 to 0.46)	0.03 (-0.18 to 0.26)	0.73
Δ Uree (mg/dl)	17.49 (6.50 to 28.47)	10.32 (-5.26 to 25.91)	7.87 (-9.50 to 25.25)	0.35
Δ Albumină serică (g/dl)	0.60 (0.11 to 1.08)	0.21 (-0.31 to 0.74)	0.14 (-0.47 to 0.76)	0.62
Δ Sodiu seric (mEq/l)	-2.70 (-4.89 to -0.50)	-0.10 (-1.30 to 1.10)	-2.15 (-4.25 to -0.05)	0.04
Δ Potasiu seric (mEq/l)	0.11 (-0.27 to 0.50)	-0.35 (-0.66 to -0.05)	0.38 (-0.11 to 0.87)	0.11
Δ Calciu seric (mg/dl)	0.12 (-0.36 to 0.60)	-0.10 (-0.51 to 0.31)	0.27 (-0.33 to 0.87)	0.35
Δ Magneziu seric (mg/dl)	-0.03 (-0.28 to 0.22)	-0.02 (-0.38 to 0.34)	0.22 (-0.01 to 0.45)	0.06
Δ Bicarbonat seric (mmol/l)	2.50 (-0.30 to 5.30)	1.92 (-2.39 to 6.24)	0.21 (-4.41 to 4.83)	0.92
Δ pH seric	0.02 (-0.01 to 0.07)	0.05 (0.02 to 0.08)	-0.01 (-0.06 to 0.03)	0.42
Δ Hematocrit (%)	1.17 (-1.97 to 4.31)	0.25 (-2.08 to 2.58)	0.83 (-3.39 to 5.06)	0.68
Parametri urinari din urina recoltată/24 h				
Δ Sodiu (mmol/l)	26.79 (2.84 to 50.74)	16.04 (-19.75 to 51.83)	12.94 (-19.21 to 45.10)	0.40
Δ Potasiu (mmol/l)	-14.93 (-29.28 to -0.58)	-8.41 (-15.89 to -0.93)	-1.76 (-12.76 to 9.22)	0.73
Δ Proteinurie (g/l)	0.06 (-4.17 to 4.30)	-0.17 (-6.49 to 6.14)	-0.49 (-6.35 to 5.36)	0.85

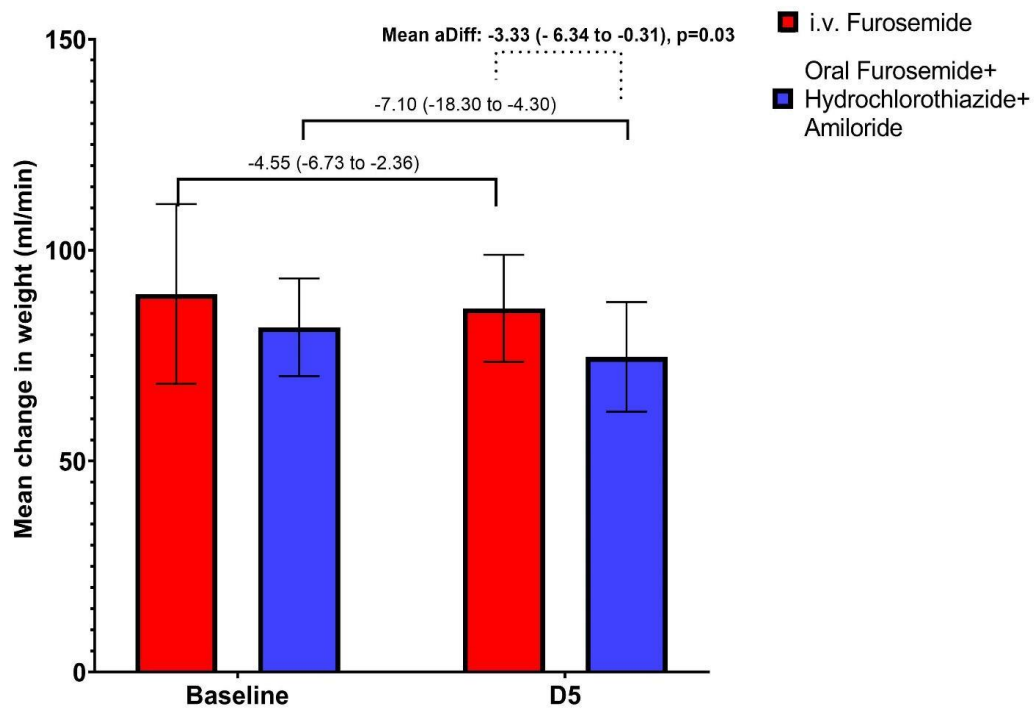


Figura 3. Diferența de greutate între cele două grupuri după 5 zile de tratament diuretic

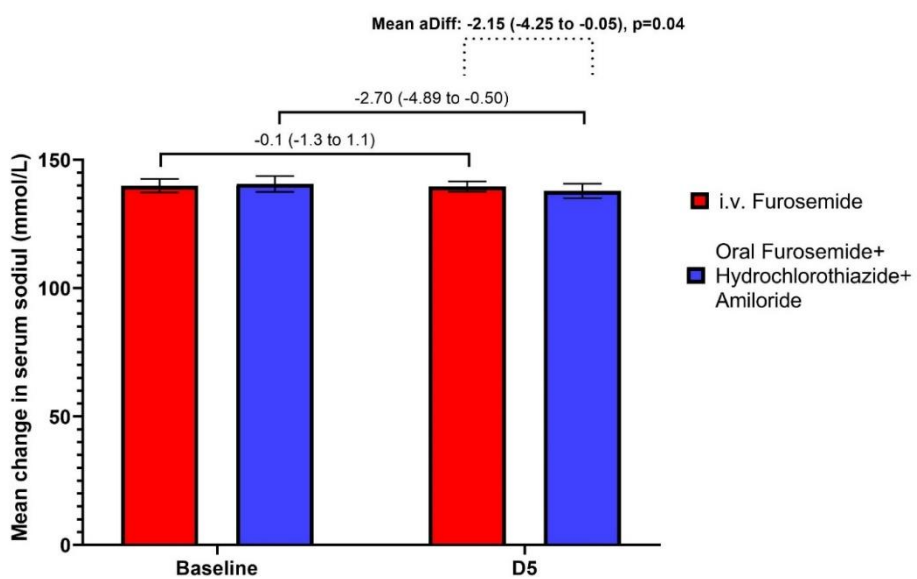


Figura 4. Diferența nivelului seric al sodiului între cele două grupuri după 5 zile de tratament diuretic

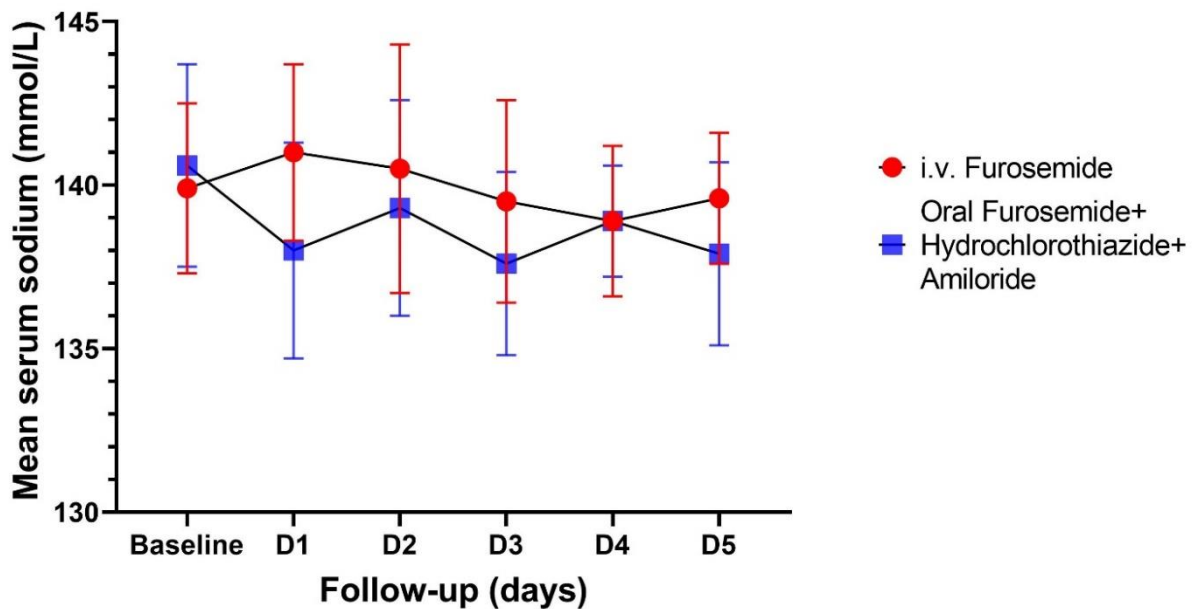


Figura 5. Valorile medii ale nivelului seric al sodiului în cele două grupuri pe parcursul celor 5 zile de tratament diuretic

De asemenea se constată că pacienții care au fost incluși în grupul cu diuretice administrate oral au prezentat o scădere semnificativă statistic a nivelului seric al sodiului versus pacienții tratați cu furosemid intravenos [-2,7 mEq/l (IC 95%: -4.89 la -0.50) versus -0,1 mEq/l (IC 95%: -1.3 la 1.1), $p = 0.042$], așa cum este ilustrat în Figura 4 și 5. Nu au fost înregistrate cazuri de hiponatremie severă cu valori ale sodiului seric sub 130 mEq/l.

Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește statusul volemic, diureza/24 h, tensiunea arterială sistolică și diastolică, parametri biologici serici, precum creatinină, uree, albumină, potasiu, calciu, magneziu, bicarbonat, pH, hematocrit și parametri biologici urinari, precum sodiu, potasiu și proteinurie/24h.

3.3. Reacții adverse

În ceea ce privește efectele secundare ale tratamentului, se observă că nu au existat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de tratament. Reacțiile adverse au fost prezente în același număr în ambele grupuri de tratament, respectiv 9 evenimente în fiecare grup de tratament diuretic (Tabel 5). Cea mai frecvent întâlnită reacție adversă întâlnită în ambele

grupuri de tratament a fost alcaloza metabolică, respectiv 36.4% în grupul cu furosemid intravenos și 45.5% în grupul cu diuretice administrate oral. Valoarea maximă înregistrată pentru pH-ul seric a fost de 7.49, iar pentru nivelul seric al bicarbonatului a fost de 39 mmol/l, înregistrate în ziua 5 de studiu.

Alcaloza metabolică fost urmată de injuria acută a rinichiului. Din lotul de 22 de pacienți, 5 au dezvoltat în decursul studiului injurie acută a rinichiului stadiul I KDIGO, respectiv 2 pacienți (18.2%) în grupul cu furosemid intravenos și 3 pacienți (27.3%) în grupul cu diuretice orale.

Tabel 5. Obiective de siguranță

	Furosemid intravenos (n=11)	Furosemid+ Hidroclorotiazidă+ Amilorid oral (n=11)	<i>p</i>
Nr. Total de efecte adverse	9	9	-
Hipervolemie agravată	1 (9.1%)	0 (0%)	1
Hipotensiune arterială	2 (18.2%)	0 (0%)	0.47
Hiperpotasemie severă	0 (0%)	1 (9.1%)	1
Alcaloză metabolică	4 (36.4%)	5 (45.5%)	1
IRA	2 (18.2%)	3 (27.3%)	1
Excluderea pacienților în context de reacții adverse	3 (27.3%)	1 (9.1%)	0.58

În cadrul grupului cu furosemid intravenos, 3 pacienți au fost excluși din studiu. Dintre aceștia, 2 pacienți au prezent hipotensiune arterială severă la aproximativ 36 h de la inițierea tratamentului, în timp ce un pacient a refuzat să continue participarea în cadrul studiului în ziua 3 de tratament, motivând prezența insomniei cauzată de administrarea continuă a medicației cu ajutorul injectomatului. În ceea ce privește grupul tratat cu diuretice orale cu furosemid, hidroclorotiazidă și amilorid, un pacient a fost exclus în ziua 4 de tratament, dezvoltând hiperpotasemie severă cu un nivel seric al potasiului de 6.5 mEq/l.

În privința altor reacții adverse identificate, se remarcă faptul că 18.8% dintre pacienții din grupul de tratament cu furosemid intravenos și 9.09% din grupul de tratament cu diuretice oral au prezentat simultan două reacții adverse, respectiv injurie renală acută și alcaloză metabolică. Alte asocieri de evenimente secundare nu au fost înregistrate.

4. Discuții

Din cunoștințele noastre, studiul de față reprezintă singurul trial randomizat care a demonstrat eficacitatea tratamentului cu amilorid la pacienți cu sindrom nefrotic și hipervolemie rezistentă la tratament, în comparație cu tratamentul cu furosemid intravenos. Am dovedit că o combinație de diuretice administrate oral au avut un impact semnificativ statistic în ceea ce privește scăderea ponderală după 5 zile de tratament.

AMILOR este un studiu pilot publicat în iunie 2024, ce a comparat amilorid cu furosemid oral la pacienți sindrom nefrotic. Studiul a inclus 20 de pacienți, ce au fost împărțiți într-un grup care a primit amilorid în doză inițială de 5 mg/zi, ajustată ulterior în funcție de starea de hiperhidratare și de răspunsul terapeutic, cu o doză maximă de 15 mg/zi, iar cel de-al doilea grup a primit tratament cu furosemid oral, în doză inițială de 40 mg/zi, care a fost crescută progresiv până la maxim 120 mg/zi. Studiul a evaluat scăderea ponderală evaluată prin bioimpedanță în ziua 8 și 16 de tratament. Acesta a fost oprit prematur din cauza unui număr redus de pacienți și a unei puteri statistice reduse. Nu au fost înregistrate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește scăderea ponderală atât în ziua 8, cât și ziua 16 de tratament. Rezultatele studiului indică faptul că ambele diuretice au demonstrat eficiență comparabilă în gestionarea sindromului nefrotic. Cu toate acestea, în grupul tratat cu amilorid, s-a constatat o reducere mai pronunțată a hipervolemiei în ziua 5 a studiului. Autorii au concluzionat că eficacitatea limitată a amiloridului poate fi atribuită dozelor mici utilizate și perioadei scurte de monitorizare a pacienților (12).

Sunt și alte studii cu număr redus de pacienți cu hipervolemie cauzată de sindrom nefrotic, insuficiența cardiacă sau ciroza hepatică, care au demonstrat eficacitatea amiloridului ca tratament diuretic, mai ales la pacienții fără un răspuns clinic favorabil la diureticul de ansă și/sau diuretic tiazidic. A fost subliniat faptul că amiloridul este o opțiune de tratament potrivită atunci când este utilizat în combinație cu alte clase diuretice și că are o potență diuretică mai mare față de alte blocante ale canalului ENaC, precum spironolactona sau triamterenul (13–15).

De asemenea, există două raportări de cazuri de sindrom nefrotic rezistent la tratamentul diuretic, în care asocierea amiloridului la tratamentul diuretic convențional a condus la scădere ponderală semnificativă și evoluție clinică favorabilă. Definiția hipervolemiei rezistente la tratament a fost diferită față de cea utilizată în cadrul studiului nostru. În primul caz, rezistența la tratament a fost definită ca hipervolemie rezistentă la furosemid administrat în doză maximală

de 160 mg/zi în asociere cu hidroclorotiazidă și spironolactonă, iar cel de-al doilea caz, hipervolemie rezistentă sub bumetanidă intravenos și clortalidonă. Folosirea unui diuretic cu efect direct asupra canalului ENaC, precum amilorid sau triamteren, a determinat o scădere ponderală importantă și o evoluție clinică favorabilă a pacientului (16,17).

Cu toate că în studiile ante-menționate amiloridul a determinat o creștere a natriurezei, în cadrul studiului nostru, efectul de creștere nu a atins semnificație statistică. De asemenea, nu au fost observate diferențe semnificative statistic în ceea ce privește diureza sau statusul volemic evaluat prin bioimpedanță între cele două grupuri de pacienți, în ciuda unei scăderi semnificative ponderale în grupul tratat cu combinație de diuretice orale. O posibilă explicație ar putea fi diferența semnificativă statistic în ceea ce privește statusul volemic la baseline între cele două grupuri de tratament (5.46 ± 3.52 în grupul cu furosemid intravenos versus 9.23 ± 4.71 l în grupul cu diuretice oral, $p=0.05$). Această discrepanță ar putea fi atribuită numărului relativ mic de subiecți incluși în studiu, dar și erorilor de măsurare ale aparatului de bioimpedanță, în contextul în care pacienții cu sindrom nefrotic prezintă frecvent modificări ale integrității tegumentelor cauzate de edemele periferice. O altă posibilă explicație ar putea fi distribuția diferită între lichidul intra- și extracelular. Bioimpedanța măsoară în principal lichidul extracelular. Pacienții care au primit tratament cu diuretice orale au prezentat o scădere ponderală rapidă după inițierea tratamentului diuretic, însă fără modificări semnificative asupra lichidului extracelular, având în vedere durata scurtă de monitorizare a pacienților. Prin urmare, este necesară o perioadă mai lungă de timp de monitorizare care să permită redistribuția lichidelor pentru a ajunge la un echilibru (18).

Studiile efectuate pe populație de pacienți cu nefropatie diabetică sau alte boli renale manifestate cu proteinurie, ce au avut drept obiective secundare modificarea curbei ponderale sub tratament cu amilorid, nu au evidențiat diferențe semnificativ statistice față de greutatea la baseline sau față de grupul control de tratament. Rezultatele diferite ale acestor studii pot fi explicate de numărul redus de pacienți, fiind astfel necesare trialuri de scară largă pentru a putea ajunge la o concluzie clară. Totodată, profilul pacienților a fost diferit. Studiile au inclus pacienți fără hipervolemie importantă, iar majoritatea aveau proteinurie sub-nefrotică și hipertensiune arterială controlată medicamentos, ce ar putea explica absența beneficiilor tratamentului cu amilorid (19,20).

În cadrul studiului nostru, s-a constatat că pacienții tratați cu diuretice combinate oral au înregistrat o reducere semnificativă a concentrației serice a sodiului în comparație cu cei tratați cu furosemid intravenos. Cu toate acestea niciun pacient nu a prezentat hiponatremie severă. Acest lucru nu a fost evidențiat în studii anterioare în care amiloridul a fost administrat în asocieri cu alte clase de diuretic, în ciuda unei creșteri semnificative a natriurezei. Utilizarea a trei clase de diuretic cu potențial risc de hiponatremie ar putea explica rezultatele studiului nostru. În studiile în care amiloridul a fost asociat cu o singură clasă de diuretic, nu au fost înregistrate scăderi semnificative ale nivelului seric al sodiului (13,15).

Cele mai frecvente efecte adverse ale amiloridului sunt hiperpotasemia și creșterea creatininei serice, mai ales la pacienți cu disfuncție renală moderat-severă sau care asociază medicație cu inhibitor de enzimă de conversie (IEC) sau blocant al receptorului de angiotensină (BRA), inhibitor de calcineurină sau antiinflamator nesteroidian (AINS) (21,22). De asemenea, s-a observat că riscul de hiperpotasemie crește odată cu creșterea dozelor de amilorid (23). În alte studii, cu toate că s-a înregistrat o creștere ușoară a nivelului seric al potasiului în grupul cu amilorid, nu au existat diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament (13). Totodată, studiul lui Unruh a fost oprit prematur din cauza acestor reacții adverse. Deși au fost incluși pacienți cu eRFG peste 60 ml/min/1.73 m², aceștia au dezvoltat hiperpotasemie severă și injurie acută a rinichiului, cel mai probabil în contextul utilizării unor doze mari de amilorid de până la 20 mg/zi, cât și asocierii altor clase de medicamente cu risc de hiperpotasemie, precum IEC/BRA (23). În cadrul studiului nostru, un singur pacient a dezvoltat hiperpotasemie severă ajungând la o valoare a nivelului seric al potasiului de 6.5 mEq/l, în ciuda unui eRFG de peste 30 ml/min/1,73 m² și absenței utilizării unui tratament imunosupresor care să includă inhibitor de calcineurină sau alte medicamente cu risc de hiperpotasemie (IEC/BRA/AINS). Acest lucru a impus excluderea pacientului din studiu în ziua 4 de tratament. Am considerat ca potențiali factori favorizanți disfuncția renală moderată și particularități ce țin de etiologia sindromului nefrotic. În ceea ce privește ceilalți 10 pacienți din grupul tratat cu diuretice orale combinate, s-a observat o creștere a nivelului seric al potasiului, cu o medie de 0.11 (-0.27 to 0.50) mEq/l, însă fără diferență semnificativă statistic față de grupul de pacienți cu furosemid intravenos.

În ceea ce privește accentuarea retenției azotate, având în vedere că studiul a inclus pacienți cu eRFG peste 30 ml/min/1,73 m², doar 5 pacienți au prezentat injurie acută a rinichiului stadiul

I KDIGO, fără diferențe semnificative între cele două grupuri de tratament [0.23 mg/dl (IC 95%: 0.11 la -0.36) versus 0.21 mg/dl (IC 95%: -0.03 la 0.46), $p = 0.73$].

Alte beneficii ale amiloridului evidențiate în studii au fost reducerea proteinuriei și îmbunătățirea tensiunii arteriale (19,20,22,24). În cadrul studiului nostru nu s-a remarcat o reducere semnificativă a proteinuriei în niciunul dintre cele două grupuri de tratament la finalul celor 5 zile de tratament. De asemenea, nu au fost observate diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de tratament (Δ proteinurie: 0.06 (-4.17 to 4.30) în grupul cu diuretice orale vs. -0.17 (-6.49 to 6.14) în grupul cu furosemid intravenos, $p=0.85$). Acest lucru ar putea fi explicat de faptul că nivelul proteinuriei a fost mai mare comparativ cu nivelul proteinuriei din studiile prezentate anterior. O altă explicație ar putea fi durata scurtă de 5 zile de monitorizare a pacienților pentru ca efectul de reducere a proteinuriei să se producă.

De asemenea, reducerea tensiunii arteriale nu a fost semnificativă statistic în niciunul din cele două grupuri de tratament. Explicația ar putea fi faptul că pacienții au avut o tensiune arterială relativ bine controlată la momentul includerii în studiu. Valoare medie a tensiunii arteriale la baseline în ambele grupuri de tratament a fost sub 130/90 mmHg. În plus, nu s-a ținut cont de tratamentul antihipertensiv utilizat anterior sau în timpul studiului (clasa de medicamente și dozele acestora), ceea ce poate influența rezultatul final al studiului. Cu toate că nu au existat diferențe în modificarea tensiunii arteriale la finalul studiului, pe parcursul studiului au existat doi pacienți care au prezentat hipotensiune arterială severă ce a impus excludere acestora din studiu. Ambii pacienți au făcut parte din grupul de tratament cu furosemid intravenos. Unul dintre ei avea o valoare medie semnificativ redusă a volemiei în comparație cu cei cu diuretice orale, iar celălalt avea drept etiologie a sindromului nefrotic, amiloidoza de tip AA, cunoscută prin tabloul clinic cu hipotensiune arterială.

Limitele studiului sunt faptul că studiul a fost deschis, prin urmare atât pacientul cât și investigatorul au cunoscut tipul medicației administrate, numărul redus de pacienți, perioada scurtă de monitorizare a pacienților și diferențele semnificative la baseline în ceea ce privește statusul volemic și tratamentul imunosupresor între cele două grupuri de tratament. Pacienții din grupul cu diuretice combinate au primit tratament imunosupresor în procent de 72.8% în comparație cu 27.3% în grupul cu tratament intravenos. În plus, aceștia au asociat un status de volemie mai mare 9.12 l față de cei cu furosemid intravenos cu 5.46 l. Aceste diferențe ar fi putut favoriza efectele benefice observate în grupul pacienților cu diuretice orale. Tratamentul

imunosupresor include diferite clase de medicamente cu efect antiproteinuric prin acțiunea directă asupra podocitului (25). Reducerea proteinuriei poate determina o corecție mai rapidă a nivelului seric al albuminei, conducând astfel la o ameliorare mai rapidă a statusului de hipervolemie. Însă, totodată în cadrul studiului nostru nu s-au înregistrat diferențe ale nivelului seric al albuminei sau ale proteinuriei/24 h la finalul tratamentului, în niciunul dintre cele două grupuri de tratament.

4.1. Concluzii

Utilizarea antagoniștilor canalului ENaC în edemul nefrotic rezistent la tratament include trei avantaje. Primul avantaj este legat de faptul că deși este clasificat drept un diuretic cu eficacitate moderată, are capacitatea de a determina un bilanț hidric negativ, indiferent de nivelul natriurezei și a diurezei, atunci când este administrat în combinație cu alte clase de diuretice.

Al doilea avantaj este reprezentat de efectul acestora de preservare a nivelului seric al potasiului și de reducere a riscului de hipopotasemie, mai ales când este administrat împreună cu diuretice de ansă sau diuretice tiazidice. Amiloridul prezintă un timp de înjumătățire și în consecință și un efect de preservare a potasiului seric mai lung, dincolo de durata de acțiune a diureticelor de ansă. Totodată, sunt contracarate efectele de reabsorbție de sodiu și apă și de secreție de potasiu determinate de activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron în faza postdiuretică, după administrarea unui diuretic de ansă.

Un al treilea avantaj notabil al utilizării amiloridului constă în mecanismul său de acțiune și efectele specifice în sindromul nefrotic, prin capacitatea sa de a inhiba canalul ENaC, care este constant activat în sindromul nefrotic prin prezența serin-proteazelor în urină.

Toate aceste constatări referitoare la modul de acțiune al amiloridului și mecanismele patogenice implicate în hipervolemia "overflow", subliniază importanța blocaților canalului ENaC ca opțiune terapeutică adecvată în sindromul nefrotic. Eficiența sa în tratarea sindromului nefrotic prin multiple mecanisme de acțiune justifică aplicarea sa în practica clinică, oferind o abordare complexă și eficientă pentru gestionarea hipervolemiei și proteinuriei rezistente la tratament.

Concluzii și contribuții personale

Cercetarea pe care am efectuat-o este reprezentată de un studiu clinic de tip prospectiv, deschis, unicentric, randomizat 1:1, de non-inferioritate desfășurat în Clinica de Nefrologie a Institutului Clinic Fundeni, pe un număr de 22 de pacienți cu sindrom nefrotic și hipervolemie rezistentă la tratament, cu vârsta de peste 18 ani, în care s-a evaluat eficacitatea tratamentului cu furosemid, hidroclorotiazidă și amilorid administrate oral în comparație cu furosemid intravenos, pe o perioadă de 5 zile. Includerea pacienților a necesitat o perioadă de 2 ani, începând cu luna ianuarie 2021 până în luna decembrie a anului 2022.

Studiul a inclus populație adultă cu sindrom nefrotic de orice etiologie, cu excepția diabetului zaharat, și hipervolemie rezistentă la tratament. Toți pacienții au prezentat un nivel normal al creatininei serice sau disfuncție renală ușoară-moderată, având o rată estimată a filtrării glomerulare (eRFG) de peste 30 ml/min/1.73 m² conform CKD-EPI. Au fost excluși pacienții cu vârsta sub 18 ani, cei cu sindrom nefrotic și diabet zaharat de tip 1 sau 2, pacienții cu disfuncție renală severă, cu o eRFG de sub 30 ml/min/1.73 m², cu tulburări hidroelectrolitice sau acidobazice de la debut, precum hiponatremie definită ca o valoare a nivelului seric al sodiului de sub 130 mEq/l, alcaloză metabolică definită ca o valoare a pH-ului seric de peste 7.45 și o valoare a bicarbonatului seric de peste 26 mmol/l. De asemenea, au fost excluși pacienții cu congestie pulmonară severă manifestată prin dispnee, ortopnee, raluri bronșice și desaturare cu SaO₂ de sub 90% în aerul atmosferic, infecție activă, transplant renal, consum de antiinflamator nesteroidian cu o lună anterior includerii în studiu, alergie cunoscută la unul dintre cele trei medicamente utilizate, cei cu dispozitive cardiace, precum defibrilator, pacemaker sau cei cu proteze metalice, care împiedică efectuarea bioimpedanței și pacientele cu sarcină. Pacienții au avut o perioadă de "wash-out" de 24 de ore în care nu au fost administrate diuretice, pentru a se putea determina FENa. Ulterior, au fost distribuiți egal în două grupuri de tratament pe baza unei randomizări digitale în bloc. Un grup de pacienți a primit tratament cu combinația de diuretice cu furosemid în doză de 40 mg/zi și combinația fixă de hidroclorotiazidă și amilorid în doză de 50/5 mg/zi, administrate pe cale orală și al doilea grup a primit tratament cu furosemid intravenos în doză de 5 mg/h/zi, cu un bolus anterior de 40 mg, timp de 5 zile.

Obiectivul principal al studiului a fost de a evalua eficiența terapiei orale combinate de diuretice cu furosemid, hidroclorotiazidă și amilorid în comparație cu tratamentul cu furosemid intravenos în ceea ce privește modificarea curbei ponderale la sfârșitul perioadei de 5 zile.

Obiectivul secundar a fost de a evalua eficiența terapiei combinate de diuretice în comparație cu tratamentul intravenos cu privire la modificarea statusului de volemie măsurat prin bioimpedanță, la începutul și sfârșitul tratamentului.

Obiectivele secundare de siguranță au fost reprezentate de reacțiile adverse secundare tratamentului diuretic, precum hipotensiunea arterială, injuria renală acută, hipervolemia agravată la 48 de ore de tratament, hiponatremia severă, hipo- și hiperpotasemia severă, hipomagnezemia severă și alcaloza metabolică necompensată.

Lucrarea de față a evidențiat următoarele concluzii și observații:

- Scăderea ponderală medie a fost mai mare în grupul de tratament cu diuretice administrate oral [-7.10 kg (IC 95%: -18.30 la -4.30) vs. -4.55 kg (IC 95%: -6.73 la -2.36)], înregistrându-se o diferență semnificativă statistic în modificarea curbei ponderale între cele două grupuri de tratament [diferență medie ajustată -3.33 kg (IC 95% : -6.34 la -0.31), $p = 0.03$].
- În ceea ce privește obiectivul secundar, nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri de tratament legat de statusul volemic -0.05 l [(95% CI: -2.6 la 2.6), $p = 0.96$], cu scădere medie a statusului volemic de -4.71 l (IC 95%: -6.87 la -2.54) în grupul cu diuretice orale versus și -3.91 l (IC 95%: -5.69 la -2.13) în grupul de tratament cu furosemid intravenos.
- Scăderea ponderală semnificativă înregistrată în grupul de pacienți tratați cu diuretice orale combinate nu a fost însoțită de o creștere semnificativă a diurezei [1090 l (IC 95%: 418.55 la 1761.44) versus 1087.5 l (IC 95%: -187.01 la 2362.01)] și natriurezei [26.79 mg (IC 95%: 2.84 la 50.74) versus 16.04 (IC 95%: -19.75 to 51.83)] în comparație cu grupul de tratament cu furosemid intravenos. Nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri de tratament, înregistrându-se o diferență medie ajustată de 7.78 l [(IC 95%: -1277.41 la 1292.97), $p = 0.99$] cu privire la diureză și o diferență de 12.94 mg [(IC 95%: -19.21 la 45.10), $p = 0.40$] în ceea ce privește natriureza.
- Statusul de euvolemie nu a fost atins în niciunul dintre cele două grupuri de tratament.
- Nu a fost înregistrată o diferență semnificativă medie de la baseline în ceea ce privește tensiunea arterială sistolică [-7.5 mmHg (IC 95%: -20.25 la 5.25) în grupul cu combinație orală de diuretice versus -3.12 mmHg (IC 95%: -27.89 la 21.65) în grupul cu furosemid intravenos] sau diastolică

[-6.50 mmHg (IC 95%: -15.10 la 2.10) în grupul cu diuretice orale versus -8.75 mmHg (IC 95%: -19.17 la 1.67) în grupul cu furosemid intravenos]. În plus, nu existat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri cu privire la tensiunea arterială sistolică [diferență medie ajustată -5.64 mmHg (IC 95%: -13.14 la 1.86), $p = 0.13$]. și diastolică [diferență medie ajustată -2.25 mmHg (IC 95%: -17.17 la 12.67), $p = 0.73$].

- Referitor la reacțiile adverse secundare medicației, s-a înregistrat o scădere semnificativă statistic a nivelului seric mediu al sodiului de -2.15 mmol/l [(IC 95%: -4.25 la -0.05), $p = 0.04$] în grupul de tratament cu diuretice orale în comparație cu grupul cu furosemid intravenos [-2.70 mmol/l (IC 95%: -4.89 la -0.50) versus -0.10 mmol/l (IC 95%: -1.30 la 1.10)]. Cu toate că reducerea nivelului seric al sodiului nu a fost însoțită de o diferență semnificativă în ceea ce privește natriureza între cele două grupuri de tratament, se observă un nivel mai mare al natriurezei în grupul de tratament cu diuretice combinate 26.79 mg [(IC 95%: 2.84 la 50.74)] versus 16.04 mg [(IC 95%: -19.75 la 51.83), $p = 0.40$].
- Nu au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește valoarea creatininei serice în grupul cu diuretice combinate față de grupul cu furosemid intravenos [0.23 mg (IC 95%: 0.11 la 0.36) versus 0.21 mg (IC 95%: -0.03 la 0.46), $p = 0.73$], a pH-ului seric [0.02 mg (IC 95%: -0.01 la 0.07) versus 0.05 mg (IC 95%: 0.02 la 0.08), $p = 0.42$] și a bicarbonatului seric [2.50 mmol/l (IC 95%: -0.30 la 5.30) versus 1.92 mmol/l (IC 95%: -2.39 la 6.24), $p = 0.92$].
- Printre cele mai frecvente reacții adverse se numără alcaloza metabolică înregistrată la 36.4% din pacienții cu tratament cu furosemid intravenos și 45.5% din pacienții cu combinație orală de diuretice, și injuria renală acută prezentă la 18.2%, respectiv 27.3% din pacienți. Nu au existat cazuri cu injurie renală acută stadiul II KDIGO.
- Legat de nivelul seric al potasiului, s-a observat o creștere a potasemiei în grupul pacienților cu diuretice combinate oral și o scădere în grupul pacienților cu furosemid intravenos [0.11 (-0.27 la 0.50) vs. -0.35 (-0.66 la -0.05)], însă fără semnificație statistică. Totodată, nu au existat diferențe semnificativ statistice între cele două grupuri de tratament la final perioadei de 5 zile [0.38 (-0.11 la 0.87) 0.11, $p = 0.11$].
- Cu toate că nu a existat o diferență semnificativă în scaderea tensiunii arteriale în niciunul dintre cele două grupuri de tratament, în grupul cu furosemid intravenos au existat 2 pacienți care au prezentat hipotensiune arterială severă definită ca o valoare a tensiunii arteriale sistolice de sub

90 mmHg, înregistrată la aproximativ 36 de ore de la inițierea tratamentului. Acest lucru a impus excluderea celor 2 pacienți din analiza finală.

- Un pacient din cadrul grupului de tratament cu combinație orală de diuretice a dezvoltat hiperpotasemie severă în ziua 4 de urmărire, cu o valoare a nivelului seric al potasiului de 6.5 mEq/l, ce a necesitat excluderea pacientului din cadrul studiului și din analiza finală. Nu au existat alte motive medicale de excludere a pacienților.

Concluzia finală a acestui studiu este încurajarea utilizării terapiei combinate de diuretice, care să includă în mod special un blocant al canalului ENaC, la pacienții cu sindrom nefrotic și hipervolemie rezistentă la tratament.

În studiul de față am demonstrat faptul că tratamentul diuretic oral cu furosemid, hidroclorotiazidă și amilorid, administrat la pacienți cu sindrom nefrotic și hipervolemie rezistentă la tratament, este mai eficient în scăderea ponderală în comparație cu furosemid intravenos în monoterapie. Beneficiul amiloridului administrat în asociere cu diuretic tiazidic și/sau diuretic de ansă, a fost evidențiat și în alte studii mici și raportări de cazuri cu edem nefrotic rezistent la tratament.

Două dintre cauzele rezistenței la tratament în edemul nefrotic, sunt reprezentate de remodelarea nefronală și biodisponibilitatea redusă a furosemidului oral datorită edemului de perete intestinal, însă prin blocarea secvențială a nefronului, atunci când furosemidul este utilizat cu alte clase de diuretice, conduce la o scădere ponderală mai rapidă și mai eficientă.

Deși ne-am fi așteptat ca în grupul de tratament cu combinație de diuretice orale, scăderea ponderală să fie însoțită de o creștere semnificativă a natriurezei și/sau a diurezei, s-a observat faptul că nu au existat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește natriureza și diureza la finalul perioadei de 5 zile. Există câteva studii în care s-a observat o scădere ponderală eficientă și o creștere semnificativă a natriurezei sub tratamentul cu amilorid asociat altor clase de diuretice. Însă, aceste modificări nu au fost corelate cu o creștere semnificativă a diurezei. Cu toate acestea, în cadrul studiului nostru, s-a observat o creștere a natriurezei în grupul cu diuretice combinate în comparație cu grupul cu furosemid intravenos și în cazul în care ar fi existat un număr mai mare de pacienți, este posibil ca această diferență să fi atins semnificație statistică.

De asemenea, s-a observat că diferența semnificativă cu privire la curba ponderală între cele două grupuri de tratament, nu a fost însoțită de o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește statusul volemic măsurat prin bioimpedanță. Numărul redus de pacienți, diferența medie a statusului de volemie la baseline între cele două grupuri de pacienți (5.46 ± 3.52 l în grupul cu furosemid intravenos versus 9.23 ± 4.71 l în grupul cu combinație orală de diuretice, $p = 0.05$) și alte caracteristici specifice ce țin de pacienți, precum integritatea tegumentelor, pot fi luați în considerare pentru rezultatele finale.

În ceea ce privește tensiunea arterială sistolică și diastolică, în cadrul studiului nostru nu s-a observat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri de tratament. În comparație cu alte date din literatură, în care amiloridul s-a dovedit eficient utilizat ca medicație antihipertensivă, în studiul de față. Pacienții incluși în studiu au prezentat de la început valori tensionale relativ controlate și în același timp a fost permisă utilizarea altor clase de medicamente antihipertensive, ce ar fi putut influența rezultatul final.

Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește alți parametri clinici sau paraclinici între cele două grupuri de tratament. Cu toate că există date care indică un efect de reducere a proteinuriei și a nivelului urinar al plasminei sub tratamentul cu amilorid, în cadrul studiului nostru nu s-a înregistrat o scădere a proteinuriei față de nivelul inițial și nu au existat diferențe între grupul cu combinație orală de diuretice și grupul cu furosemid intravenos. Cu toate acestea, considerăm că perioada de urmărire de 5 zile a fost insuficientă pentru a trage concluzia că amiloridul nu aduce beneficii în această privință.

Un alt aspect important evidențiat prin intermediul cercetării noastre a fost absența reacțiilor adverse severe. Numărul evenimentelor adverse a fost similar între cele două grupuri de tratament. Cu toate acestea, pacienții care au fost incluși în grupul cu diuretice administrate oral au prezentat o scădere semnificativă statistic a nivelului seric al sodiului în comparație cu pacienții tratați cu furosemid intravenos. Însă niciun pacient nu a prezentat hiponatremie severă cu valori ale nivelului seric al sodiului de sub 130 mEq/l. Diferența de nivelul mediu al sodiului seric între cele două grupuri de tratament, ar putea fi explicată de blocarea secvențială a nefronului în cazul pacienților ce au urmat tratament cu multiple clase de diuretice.

Printre alte efecte adverse, injuria renală acută stadiul I conform KDIGO și alcaloza metabolică au fost cele mai frecvente reacții adverse în ambele grupuri de tratament, fără

diferențe semnificative statistic între grupurile de tratament. Aceste efecte nu au determinat excluderea pacienților din studiu.

Deși era de așteptat, conform altor dovezi din literatură, ca hiperpotasemia să fie mai frecvent întâlnită în grupul cu combinație orală de diuretice, nu s-au evidențiat diferențe semnificative statistic între cele două grupuri de tratament cu privire la nivelul seric al potasiului la final celor 5 zile de tratament. Cu toate acestea, în grupul cu amilorid, a fost necesară excluderea unui pacient în ziua 4 de monitorizare, din cauza hiperpotasemiei severe. Am considerat că aceste rezultate pozitive în grupul de tratament ce a inclus amiloridul, ar putea fi explicate de asocierea acestuia cu alte două clase de diuretice cu efect de reducere a potasiului seric, ceea ce a condus în final la un echilibru cu privire la nivelul seric al potasiului.

În concluzie, studiul nostru evidențiază că tratamentul diuretic combinat, care include un blocant al canalului ENaC, este mai eficient în scăderea ponderală la pacienții cu sindrom nefrotic și hipervolemie rezistentă la tratament. Deși nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește natriureza, diureza, tensiunea arterială sau alți parametri clinici și paraclinici între cele două grupuri de tratament, beneficiile administrării amiloridului în combinație cu alte clase de diuretice au fost evidente în scăderea ponderală. Numărul redus de pacienți și perioada limitată de urmărire reprezintă limitări ale studiului, sugerând necesitatea unor cercetări ulterioare pentru a confirma aceste rezultate. În plus, administrarea combinată de diuretice nu a fost asociată cu reacții adverse severe care să impună excluderea pacienților din studiu, ceea ce indică un profil de siguranță adecvat. Rezultatele obținute susțin utilizarea terapiei combinate de diuretice la pacienții cu sindrom nefrotic rezistent la tratament, oferind o nouă perspectivă asupra abordării terapeutice a acestei afecțiuni.

Bibliografie selectivă

1. Gupta S, Pepper RJ, Ashman N, Walsh SB. Nephrotic Syndrome: Oedema Formation and Its Treatment With Diuretics. *Front Physiol* [Internet]. 2019 Jan 15;9:1868. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697163>
2. Novak JE, Ellison DH. Diuretics in States of Volume Overload: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2022;XX. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.09.029>
3. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1964–75.
4. Guo L, Fu B, Liu Y, Hao N, Ji Y, Yang H. Diuretic resistance in patients with kidney disease: Challenges and opportunities. *Biomed Pharmacother*. 2023 Jan;157:114058.
5. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL, et al. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest*. 1983 Jan;71(1):91–103.
6. Vogt B, Favre H. Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase activity and hormones in single nephron segments from nephrotic rats. *Clin Sci (Lond)*. 1991 Jun;80(6):599–604.
7. Deschênes G, Doucet A. Collecting duct (Na⁺/K⁺)-ATPase activity is correlated with urinary sodium excretion in rat nephrotic syndromes. *J Am Soc Nephrol*. 2000 Apr;11(4):604–15.
8. Deschênes G, Wittner M, Stefano A, Jounier S, Doucet A. Collecting duct is a site of sodium retention in PAN nephrosis: a rationale for amiloride therapy. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Mar;12(3):598–601.
9. Lourdel S, Loffing J, Favre G, Paulais M, Nissant A, Fakitsas P, et al. Hyperaldosteronemia and activation of the epithelial sodium channel are not required for sodium retention in puromycin-induced nephrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3642–50.
10. Meena J, Bagga A. Current Perspectives in Management of Edema in Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr*. 2020 Aug 30;87(8):633–40.
11. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1997 Mar;29(3):367–72.
12. Schork A, Vogel E, Bohnert BN, Essigke D, Wörn M, Fischer I, et al. Amiloride versus

- furosemide for the treatment of edema in patients with nephrotic syndrome: A pilot study (AMILOR). *Acta Physiol (Oxf)*. 2024 Aug;240(8):e14183.
13. Singh BN, Richmond DE, Wilson JD, Simmonds HA, North JD. Evaluation of MK-870: a new potassium-sparing diuretic. *Br Med J*. 1967 Jan;1(5533):143–6.
 14. Lant AF, Smith AJ, Wilson GM. Clinical evaluation of amiloride, a potassium-sparing diuretic. *Clin Pharmacol Ther*. 1969;10(1):50–63.
 15. Schapel GJ, Edwards DG, Robinson J. Potassium-sparing effect of amiloride in a diuretic factorial study in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1975;2(4):277–87.
 16. Hoorn EJ, Ellison DH. Diuretic Resistance. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2017 Jan 1;69(1):136–42. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.08.027>
 17. Hinrichs GR, Mortensen LA, Jensen BL, Bistrup C. Amiloride resolves resistant edema and hypertension in a patient with nephrotic syndrome; a case report. *Physiol Rep* [Internet]. 2018 Jun;6(12):e13743–e13743. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939487>
 18. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Basel)*. 2014 Jun;14(6):10895–928.
 19. Li R, Xie Z, Zhang L, Huang Y, Ma J, Dong W, et al. The effect of amiloride in decreasing albuminuria in patients with diabetic kidney diseases: a prospective, crossover, open-label study. *Ren Fail* [Internet]. 2021 Dec;43(1):452–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1892759>
 20. Shen W, Alshehri M, Desale S, Wilcox C. The Effect of Amiloride on Proteinuria in Patients with Proteinuric Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2021;52(5):368–77.
 21. Qavi AH, Kamal R, Schrier RW. Clinical Use of Diuretics in Heart Failure, Cirrhosis, and Nephrotic Syndrome. *Int J Nephrol*. 2015;2015:975934.
 22. Sun Q, Sever P. Amiloride: A review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020;21(4):1470320320975893.
 23. Unruh ML, Pankratz VS, Demko JE, Ray EC, Hughey RP, Kleyman TR. Trial of Amiloride in Type 2 Diabetes with Proteinuria. *Kidney Int reports*. 2017 Sep;2(5):893–904.
 24. Liern M, Colazo A, Vallejo G, Zotta E. Antiproteinuric action of amiloride in paediatric

- patient with corticoresistant nephrotic syndrome. *Nefrologia* [Internet]. 2021;41(3):304–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2021.08.005>
25. Yoo T-H, Fornoni A. Nonimmunologic targets of immunosuppressive agents in podocytes. *Kidney Res Clin Pract* [Internet]. 2015;34(2):69–75. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211913215000327>