



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE CLINICHE E
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: EPATOLOGIA CLINICA

CICLO XX

TERAPIA DIURETICA COMBINATA "AB INITIO" VERSUS TERAPIA DIURETICA
SEQUENZIALE NEL TRATTAMENTO DELL'ASCITE MODERATA IN PAZIENTI
CON CIRROSI EPATICA SENZA INSUFFICIENZA RENALE

Direttore della scuola: Ch.mo Prof. S. TODESCO

Coordinatore di indirizzo: Ch.mo Prof. A. GATTA

Dottorando: Silvano Fasolato

DATA CONSEGNA TESI

31/01/2008



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE MEDICHE CLINICHE E
SPERIMENTALI

INDIRIZZO: EPATOLOGIA CLINICA
CICLO XX

TERAPIA DIURETICA COMBINATA "AB INITIO" VERSUS TERAPIA DIURETICA
SEQUENZIALE NEL TRATTAMENTO DELL'ASCITE MODERATA IN PAZIENTI
CON CIRROSI EPATICA SENZA INSUFFICIENZA RENALE

Direttore della scuola: Ch.mo Prof. S. TODESCO

Coordinatore di indirizzo: Ch.mo Prof. A. GATTA

Relatore: Ch.mo Prof. C. Merkel

Dottorando: Silvano Fasolato

INDICE

INDICE	pag. 2
RIASSUNTO	pag. 3
INTRODUZIONE	pag. 8
Trattamento dell'ascite.....	pag. 8
La dieta iposodica.....	pag. 9
La terapia diuretica.....	pag. 10
Complicanze delle terapia diuretica.....	pag. 13
Controindicazioni alla terapia diuretica.....	pag. 17
Monitoraggio del paziente cirrotico con ascite in terapia diuretica.....	pag. 18
SCOPO DELLO STUDIO	pag. 19
MATERIALI E METODI	pag. 20
Criteri di inclusione.....	pag. 20
Criteri di esclusione.....	pag. 20
Steps previsti dal trattamento A.....	pag. 22
Steps previsti dal trattamento B.....	pag. 22
Valutazione dell'efficacia del trattamento.....	pag. 23
Valutazione degli effetti indesiderati.....	pag. 24
Valutazione basale dell'emodinamica renale.....	pag. 24
ANALISI STATISTICA	pag. 26
RISULTATI	pag. 27
DISCUSSIONE	pag. 29
CONCLUSIONI	pag. 35
BIBLIOGRAFIA	pag. 36
TABELLE E FIGURE	pag. 42

RIASSUNTO

Vantaggi della terapia diuretica combinata “ab initio” rispetto alla terapia diuretica sequenziale nei pazienti cirrotici con ascite moderata.

Presupposti dello studio: il trattamento diuretico più razionale nei pazienti cirrotici con ascite moderata consiste, ancora oggi, nella somministrazione orale di un anti-aldosteronico a dosi crescenti. Se non si ottiene alcuna risposta al massimo dosaggio diell’anti-aldosteronico (pari a 400 mg/die), a tale farmaco si associa la furosemide a dosi crescenti sino ad un massimo dosaggio di 160 mg/die. Questo schema terapeutico prende il nome di terapia diuretica sequenziale. La ricerca del corretto dosaggio e della corretta associazione dei due farmaci può richiedere molto tempo.

Scopo dello studio: lo scopo del nostro studio è stato quello di confrontare l’efficacia, la tollerabilità ed i costi della terapia diuretica sequenziale con uno schema terapeutico definito combinato “ab initio” e consiste nella somministrazione, sin dall’inizio, di un anti-aldosteronico e di furosemide, nel trattamento di pazienti cirrotici con ascite moderata, senza insufficienza renale.

Materiali e metodi: 100 pazienti cirrotici e non azotemici, con ascite moderata, sono stati assegnati casualmente, tramite estrazione ad uno dei due schemi terapeutici: 50 pazienti sono stati inclusi nel gruppo A (trattamento diuretico sequenziale) e 50 pazienti sono stati assegnati al gruppo B (trattamento diuretico combinato “ab initio”). Nei pazienti del gruppo A il kanrenoato di potassio è stato usato ad un dosaggio iniziale di 200 mg/die (1° step), incrementato a 400 mg/die nei non responders (2° step). Nei pazienti che non rispondevano nemmeno a questo dosaggio, ai 400 mg/die di kanrenoato di potassio venivano associati 50 mg/die in due somministrazioni. (3° step), eventualmente incrementati, inizialmente, a 100 mg / in due somministrazioni. (4° step) ed infine a 150 mg/die in due somministrazioni (step

comune ai due trattamenti). Ai pazienti del gruppo B venivano somministrati 200 mg/die di kanrenoato di potassio associati a 50 mg/die in due somministrazioni. di furosemide (1° step). Se a tale dosaggio non si otteneva alcuna risposta, il kanrenoato di potassio veniva incrementato a 400 mg/die e la furosemide a 100 mg/die in due somministrazioni. (2° step) e successivamente a 400 mg/die e 150 mg/die in due somministrazioni (step comune ad entrambe i trattamenti). Si definiva efficace uno step quando si assisteva ad una perdita di peso maggiore di 600 gr. dopo tre giorni dalla somministrazione di un dato dosaggio.

Risultati: la percentuale di pazienti che ha risposto al trattamento, è simile nei due gruppi (88% nel gruppo A vs 96% nel gruppo B, $p = \text{NS}$), mentre, è stata statisticamente significativa la differenza tra la percentuale di pazienti, che hanno avuto bisogno di modificare lo step efficace per la comparsa di effetti collaterali indotti dalla terapia diuretica (38% nel gruppo A vs 20.0 % nel gruppo B, $p = <0,05$), nei due gruppi. Il tempo medio di mobilizzazione dell'ascite è stato più breve nei pazienti del gruppo B rispetto ai pazienti del Gruppo A ($15.5 \pm 0,9$ giorni vs 20.7 ± 1.1 giorni, rispettivamente $p < 0.001$) anche quando il tempo per raggiungere uno step efficace (5.0 ± 0.3 giorni nel gruppo B vs 6.0 ± 0.4 giorni nel gruppo A, $p < 0.05$) non è stato considerato (10.6 ± 0.7 giorni nel Gruppo B vs $14,5 \pm 1,0$ giorni nel Gruppo A, $p < 0.003$). Il numero di effetti collaterali è stato significativamente più elevato nei pazienti in trattamento sequenziale rispetto al trattamento combinato ($p < 0.05$). Nell'analisi multivariata è stato identificato nel livello di PRA il fattore predittivo di sviluppo di effetti collaterali indipendentemente dal tipo di trattamento diuretico, in particolare quando tale valore è $>$ di 10.2 ug/ml.

Conclusioni: il trattamento diuretico combinato “ab initio”, se confrontato con il trattamento sequenziale, permette di accorciare il tempo di mobilizzazione di un ascite moderata in pazienti cirrotici senza insufficienza renale. Il trattamento combinato “ab initio” sembra essere preferibile in questi pazienti sulla base dell'efficacia, della tollerabilità e dei costi.

Inoltre la probabilità di sviluppare effetti collaterali da terapia diuretica è correlata con il valore basale dell'attività reninica plasmatica.

Sequential versus “ab initio” combined diuretic treatment of moderate ascites in cirrhotic patients: preliminary results of a randomized controlled multicenter clinical study.

Background: the most rational treatment of cirrhotic patients with moderate ascites is a stepwise sequential therapy with increasing oral doses of an aldosterone antagonist. If no response occurs at the maximum dosage of the aldosterone antagonist (400mg/day), furosemide is added at increasing oral doses in a stepwise way up to 160 mg/day (sequential diuretic treatment). Nevertheless, the onset of response following a sequential diuretic treatment of ascites may require too much time.

Aim of the study: as a consequence, the aim of the study was to compare sequential diuretic therapy with a schedule combining “ab initio” aldosterone antagonist and furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhotic patients.

Material and method: sixty-eight nonazotemic cirrhotic patients with moderate ascites were randomly assigned to be treated by sequential diuretic treatment (Group A, n°=37) or by “ab initio” combined diuretic treatment (Group B, n°=31). In patients of Group A, potassium kanrenoate was used at the initial dosage of 200 mg/day (1st step) and if no response was obtained, it was peaked to 400 mg/day (2nd step). In nonresponders to 400 mg/day of potassium kanrenoate, furosemide was added at the initial dosage of 50 mg *b.i.d.* (3rd step) eventually increasing to 100 mg/day *b.i.d.* (4th step) and then up to 150 mg/day *b.i.d.* (common step). Patients of Group B received 200 mg/day of potassium kanrenoate and 50 mg *b.i.d.* of furosemide as 1st step. If no response was observed the dosages of potassium kanrenoate and furosemide were increased to 400 mg/day and 100 mg *b.i.d.* (2nd step) and then up to 400 mg/day and 150 mg *b.i.d.*, respectively (3rd step). No response was defined as a three-day weight loss lower than 600 gr.

Outcome: the response rate was similar in both groups (88 % in Group A vs 96 % in Group B, $p = \text{N.S.}$). The patients's rate that need to change the effective diuretic step for diuretic-induced complications was significantly lower in Group B (20%) than in Group A (38%) ($p < 0,05$). The mean time to mobilize ascites was shorter in patients of Group B than in patients of Group A ($15.5 \pm ,9$ vs 20.7 ± 1.1 days, respectively, $p = 0.001$). Even excluding the time which was necessary to reach the effective diuretic regimen (5.0 ± 0.3 giorni nel gruppo B vs 6.0 ± 0.4 giorni nel gruppo A, $p < 0.05$) the mean time for the mobilization of ascites was greater in Group A than in Group B 10.6 ± 0.7 giorni nel Gruppo B vs $14,5 \pm 1,0$ giorni nel Gruppo A, $p < 0.003$). The multivariate analysis identified PRA value as predictive factor to develop adverse effects, indipendently from the type of diuretic treatment particularly when this value is > 10.2 ug/ml.

Conclusions. "ab initio" combined diuretic treatment by means of potassium kanrenoate and furosemide makes it possible to shorten the time to mobilize moderate ascites in nonazotemic cirrhotic patients if comared to a sequential diuretic treatment. Thus, it appears the more suitable and cost-effective diuretic treatment schedule in these patients. Moreover, the probability to develop diuretic-induced adverse effects is correlated with basal value of plasma renin activity (PRA).

INTRODUZIONE

Trattamento dell'ascite

La maggior parte dei pazienti cirrotici che sviluppa un versamento ascitico può essere efficacemente trattata, convenzionalmente, con una restrizione dell'apporto dietetico di sodio e la somministrazione di diuretici. Il rationale di questo trattamento è quello di negativizzare il bilancio sodico e quindi mobilizzare il liquido intraddominale. Questo tipo di approccio è efficace nel 60%-80% dei pazienti cirrotici che presentano un'ascite non complicata.

Per ascite complicata si intendono tutte quelle situazioni cliniche che sottendono una maggior compromissione dell'emodinamica sistemica e, quindi, della perfusione e della funzione renale, tale da ostacolare la risposta alla terapia convenzionale. Di conseguenza l'ascite complicata richiede delle opzioni terapeutiche più complesse. Le situazioni cliniche che definiscono l'ascite complicata sono:

- a) l'infezione del liquido ascitico o peritonite batterica spontanea,
- b) l'insufficienza renale,
- c) l'iponatremia.

A queste considerazioni va poi aggiunto che il trattamento convenzionale dell'ascite non complicata va applicato nel paziente che presenta un'ascite moderata (o di grado 2). L'ascite di grado 1, evidenziata solo ecograficamente non richiede alcun trattamento, mentre, nel caso di ascite massiva (o ascite di grado 3), specie se sintomatica, la dieta iposodica e la terapia diuretica vanno applicate una volta raggiunta la mobilizzazione del versamento mediante la paracentesi evacuativa completa (1).

1.0 La dieta iposodica

In circa il 10%-20 % dei pazienti cirrotici con ascite non complicata, la mobilizzazione del versamento ascitico può essere ottenuta con la sola dieta iposodica ed il riposo a letto (diuresi spontanea) (2-5). Va sottolineato, però, che la diuresi spontanea si verifica più frequentemente nei pazienti cirrotici con ascite di prima comparsa (3,5). Nonostante i risultati contraddittori dei trial clinici (6-10), la restrizione dell'apporto dietetico di sodio è consigliata pressoché universalmente perché ritenuta in grado di aumentare l'efficacia della terapia diuretica (1). E' importante sottolineare, comunque, che una restrizioni troppo severa dell'apporto dietetico di sodio (< 50 mmol/die), pur potendo favorire una più rapida mobilizzazione del versamento ascitico possono compromettere la palatabilità della dieta e, di conseguenza, pregiudicare un corretto apporto calorico. Inoltre possono favorire la comparsa di iponatremia. A ciò si aggiunga che, tale dieta, non sembra poter offrire alcun reale vantaggio in termini di prevalenza della diuresi spontanea o riduzione della posologia dei diuretici rispetto a restrizioni del contenuto di sodio della dieta più moderata (6). Recentemente l' International Ascites Club ha suggerito di restringere, nei pazienti cirrotici con ascite, il contenuto di sale da cucina nella dieta a 5.2 grammi al giorno; ciò equivale ad un apporto dietetico di sodio pari a 90 mmol/die. L'uso di sostituti del sale da cucina a base di potassio non è considerato opportuno in tali pazienti per il rischio di iperpotassiemia (1). Va da se che l'educazione del paziente cirrotico con ascite alla dieta moderatamente iposodica rappresenta un provvedimento di cruciale importanza nella pratica clinica.

In relazione al riposo a letto, anche se numerose evidenze suggeriscono che, nei pazienti cirrotici con ascite, la posizione ortostatica sia in grado di attivare fattori anti-natriuretici, quali il sistema renina-angiotensina-aldosterone ed il sistema nervoso simpatico (11,12) e inoltre riduca la risposta ai diuretici (12), va osservato che, probabilmente, esso non ha alcuna rilevanza nel management del paziente con ascite non complicata che risponde al trattamento convenzionale.

2.0 La terapia diuretica

Un approccio razionale all'uso dei diuretici nel trattamento dell'ascite non complicata in corso di cirrosi deve tenere in considerazione la fisiopatologia della ritenzione idrosalina che ne rappresenta la base fisiopatologica, da un lato, e le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche dei diuretici, dall'altro. Nei pazienti con ascite non complicata e quindi, per definizione, con parametri di funzione renale nella norma, la ritenzione renale di sodio rappresenta un evento principalmente tubulare. Nella cirrosi con ascite un incremento del riassorbimento tubulare di sodio si verifica sia a livello del tubulo prossimale, che a livello del tubulo distale (13,14). L'entità del riassorbimento di tale ione a livello del tubulo distale stabilisce il livello dell'escrezione urinaria di sodio e correla con gli aumentati livelli plasmatici di aldosterone (15). Non sorprende quindi che a dispetto di una potenza natriuretica inferiore, i diuretici antialdosteronici (aldactone, canrenoato di potassio e canrenone) risultino più efficaci nel trattamento dell'ascite in corso di cirrosi rispetto ai diuretici dell'ansa (furosemide, acido etacrinico, torasemide) (16). Analogamente, non sorprende il fatto che i diuretici antialdosteronici risultino più efficaci rispetto ad altri diuretici "distali" che agiscono con meccanismo non di tipo anti-aldosteronico (amiloride e triamterene) (17).

Il diuretico di prima scelta nel trattamento dell'ascite non complicata è quindi l'antialdosteronico che va somministrato alla dose iniziale di 100-200 mg/die. La dose iniziale va aumentata in caso di mancata risposta in modo graduale sino a raggiungere i 400 mg/die. Dosi superiori non sembrano aumentare significativamente l'efficacia del farmaco mentre espongono ad un maggior rischio di effetti collaterali (5,6). Il diuretico antialdosteronico va somministrato durante i pasti per facilitarne l'assorbimento e, di conseguenza, permettere la mono-somministrazione giornaliera.

Va sottolineato, però, che, per le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, l'antialdosteronico non agisce prima che siano trascorse almeno 48 ore dalla sua

somministrazione, di conseguenza, l'eventuale incremento della dose andrà programmato dopo 3-5 giorni dalla somministrazione della dose iniziale (1, 5, 6). Per le stesse ragioni, l'azione natriuretica dell'antialdosteronico si esaurisce solo dopo diversi giorni dalla sua sospensione. Il gradiente transtubulare di potassio ($TTKG = \frac{\text{potassio} \cdot \text{potassio plasmatico}^{-1}}{\text{osmolalità urinaria} \cdot \text{osmolalità plasmatica}^{-1}}$) è un buon indice dell'attività aldosteronica e può essere, talora, impiegato per regolare la posologia dell'antialdosteronico. Un valore di $TTKG < 3.0$ è infatti indicativo di un blocco completo dell'attività antialdosteronica (18). L'amiloride (10-40 mg/die) può rappresentare un'alternativa agli antialdosteronici solo nei pazienti che non presentano una attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, in cui, tale attivazione è minima (17). Se la monoterapia con un antialdosteronico non risulta efficace nel promuovere la mobilizzazione del versamento ascitico si associa un diuretico dell'ansa. Quello più frequentemente impiegato in questo contesto clinico è la furosemide alla dose iniziale di 25-50 mg/die. In caso di mancata risposta la dose iniziale può essere gradualmente aumentata sino a 150-200 mg/die. Dosi superiori non appaiono giustificate dato che la farmacocinetica della furosemide non appare significativamente alterata nel paziente cirrotico con ascite non complicata e vengono quindi sconsigliate (19). L'effetto dei diuretici dell'ansa si manifesta entro 30-60 minuti dopo la somministrazione orale, raggiunge il massimo dopo 30-120 minuti e si esaurisce in altre 2-3 ore. La posologia può, quindi, essere regolata molto rapidamente. Inoltre, pur mancando studi relativi al modo più efficace e tollerato di ripartire la dose/die di un diuretico dell'ansa si ritiene, sulla base dei dati farmacodinamici, che una buona strategia terapeutica sia quella di ripartire la dose/die in due o tre somministrazioni.

La terapia diuretica sequenziale dell'ascite non complicata, sopra descritta (antialdosteronico a dosi gradualmente crescenti e, in caso di mancata risposta, antialdosteronico alla dose di 400 mg + diuretico dell'ansa a dosi gradualmente crescenti) pur potendo risultare efficace in oltre il 90 % dei casi (5,6) e, nonostante, risulti assolutamente ben tollerata, richiede spesso

troppo tempo. Di conseguenza, in molti centri epatologici il diuretico antialdosteronico ed il diuretico dell'ansa vengono combinati *ab initio* (20). La terapia combinata prevede la somministrazione di un antialdosteronico alla dose/die di 100-200 mg e di 50 mg di furosemide come dose iniziale. In caso di mancata risposta la dose viene incrementata ogni 3-5 giorni sino a raggiungere le dosi massime di 400 mg, per quanto riguarda il farmaco aldosteronico, e 150-200 mg, per quanto riguarda la furosamide (1, 20). Al di là dei potenziali vantaggi della terapia diuretica combinata, va osservato che nell'unico studio clinico controllato di confronto tra la terapia sequenziale e quella combinata nel trattamento dell'ascite non complicata, la terapia combinata non è risultata né più efficace in senso assoluto né più pienamente efficace nella mobilizzazione del versamento ascitico (21). La terapia combinata ha infatti richiesto più frequentemente riduzioni del dosaggio per eccessiva risposta al trattamento risultando nel complesso meno adatta ad un trattamento ambulatoriale dell'ascite non complicata (21). La terapia diuretica dell'ascite va, comunque, monitorata valutando quotidianamente il peso del paziente (misurato al mattino, a digiuno, dopo aver svuotato la vescica ed, eventualmente, evacuato). Un' insufficiente risposta al trattamento è definita da una perdita di peso inferiore a 1 Kg durante la prima settimana e inferiore a 2 Kg per ogni settimana successiva sino ad ottenere un'adeguata mobilizzazione del versamento (1). Una eccessiva risposta al trattamento è, invece, definita da un calo ponderale > 500 grammi/die nel paziente senza edemi declivi e > 1 Kg/die in quello con edemi (1, 22). Una risposta eccessiva alla terapia diuretica prelude spesso allo sviluppo di effetti collaterali ed, in particolare, sembra strettamente correlata alla comparsa di insufficienza renale funzionale. Dopo la mobilizzazione del versamento ascitico la posologia dei diuretici va ridotta in modo da mantenere il paziente senza ascite o con ascite minima. Molti pazienti continueranno a richiedere anche nella fase di mantenimento una terapia diuretica combinata. Per altri sarà sufficiente l'impiego di 100-200 mg al giorno di un antialdosteronico.

3.0 Complicanze della terapia diuretica

Negli studi clinici controllati condotti su pazienti cirrotici con ascite senza insufficienza renale, trattati con la terapia diuretica sequenziale, la prevalenza delle complicanze è risultata inferiore al 20% (5, 6). E', tuttavia, verosimile che, nella pratica clinica, la prevalenza degli effetti collaterali possa collocarsi tra il 20% e il 40% (23) dipendendo sia dalla tipologia dei pazienti trattati sia dal tipo e dalle dosi dei diuretici impiegati.

Le principali complicanze della terapia diuretica risultano, comunque, essere:

a) L'insufficienza renale indotta dai diuretici. Essa è legata ad una riduzione del volume circolante efficace e rappresenta, spesso, il risultato di una terapia diuretica troppo aggressiva in un paziente che presenta ascite, ma non edemi declivi (24). Si tratta, in genere, di un quadro di moderata compromissione della funzione renale che regredisce rapidamente con la sospensione della terapia diuretica ed una adeguata espansione del volume plasmatico. Nonostante qualche caso aneddótico, non esistono ancora sicure evidenze del fatto che essa possa precipitare una sindrome epatorenale (25).

b) La terapia diuretica può precipitare un'encefalopatia epatica nei pazienti cirrotici con ascite. Ciò avviene attraverso l'induzione, da parte dei diuretici dell'ansa, di un'alcalosi ipokaliemica con conseguente fuoriuscita dalla cellula di potassio che viene rimpiazzato, per mantenere l'elettroneutralità, dal movimento in senso opposto degli ioni idrogeno. L'acidosi intracellulare che ne deriva rappresenta un potente stimolo per la produzione di ammoniaca da parte delle cellule tubulari renali (26, 27). A questo meccanismo si possono associare sia il ruolo che alcuni diuretici hanno nell'alterare il ciclo dell'urea e, quindi ridurre la trasformazione dell'ammonio in urea (28), sia il ruolo favorente che l'iponatriemia (un altro potenziale effetto collaterale dei diuretici) ha sulla estrinsecazione clinica dell'encefalopatia (29).

c) L'ipokaliemia è un evento frequente solo nei pazienti cirrotici con ascite che vengono trattati con un diuretico dell'ansa o un diuretico tiazidico (23, 30) non associato o associato

ad una dose inadeguata di un anti-aldosteronico. Salvo rare eccezioni, (5) la terapia diuretica combinata ne previene lo sviluppo (5, 6).

d) L'iperkaliemia si sviluppa, invece, allorché gli anti-aldosteronici, o altri diuretici risparmiatori di potassio, vengono impiegati da soli, in particolare in pazienti con funzione renale compromessa. L'iperkaliemia, in tali pazienti, sembra essere legata, oltre che ad una riduzione dell'escrezione urinaria di potassio, anche ad una fuoriuscita di tale ione dalle cellule per l'inibizione dell'azione dell'aldosterone a livello della membrana plasmatica (16, 31).

e) Una temibile complicanza della terapia diuretica è l'iponatremia che si sviluppa nel 22%-40% dei pazienti cirrotici con ascite. E' legata alla incapacità del rene di eliminare acqua libera in relazione a: 1) aumentato riassorbimento di acqua libera per aumentato rilascio per via non osmotica di vasopressina, 2) ridotta produzione di acqua libera per riduzione del delivery di sodio all'ansa di Henle, 3) riduzione della sintesi renale di PGE₂ che, come è noto, antagonizzano l'azione della vasopressina. Nella maggior parte dei pazienti si tratta di un'iponatremia lieve (ossia, con una concentrazione serica di Na⁺ > 125 mmol/l) che riconosce altri fattori precipitanti, in particolare, le infezioni batteriche (32, 33) ma anche l'uso di FANS o l'inadeguata espansione del volume plasmatico dopo paracentesi (34). E' necessario che tutti questi fattori vengono identificati tempestivamente e, quindi, rimossi. In caso di iponatriemia lieve e asintomatica la terapia diuretica può essere continuata, ma ad essa va associata una riduzione dell'apporto idrico giornaliero a meno di 1 litro. I sintomi dell'iponatremia nel paziente cirrotico con ascite (apatia, nausea, vomito, alterazioni dello stato di coscienza e convulsioni) possono essere erroneamente attribuiti ad un quadro di encefalopatia, ma comunque non differiscono da quelli dell'iponatremia che si osserva in altre situazioni cliniche, per es. lo scompenso cardiaco, e che sono caratterizzate da una espansione del volume extracellulare (iponatremia da diluizione). In caso di iponatriemia, la restrizione dell'apporto idrico si rende necessaria sulla base dell'osservazione fisiopatologica

per cui, l'espansione del volume extracellulare, nella cirrosi con ascite, sarebbe legata ad un eccesso d'acqua rispetto al sodio (35). Di conseguenza la restrizione dell'apporto idrico, anche se mai avvalorata da studi clinici controllati è da preferire all'infusione di soluzioni ipertoniche di sodio dal momento che, quest'ultime, porterebbero inevitabilmente ad un aggravamento dell'ascite e/o degli edemi declivi. La restrizione dell'apporto idrico è, tuttavia, difficile da conseguire sul piano clinico perché il paziente cirrotico con ascite ha spesso un'accentuazione della sete determinata dagli alti livelli di angiotensina II indotti dalla contrazione del volume circolante efficace (36). In caso di iponatremia grave (ossia, con una concentrazione serica di sodio < 125 mmol/l), o sintomatica, la terapia diuretica deve essere sospesa ed è indicata l'espansione del volume plasmatico. Solo in caso di concentrazioni di sodio < 110 mmol/l, che possono preludere a gravi complicanze neurologiche e morte è indicata l'infusione di soluzioni saline ipertoniche evitando, comunque, correzioni troppo rapide che possono portare a gravi danni neurologici (37,38). Un altro fattore importante nel trattamento dell'iponatremia è la correzione di un'eventuale ipokaliemia, dal momento che, quest'ultima, aggrava la sete stimolando la liberazione di angiotensina II e, soprattutto, rafforza l'effetto della vasopressina sull'epitelio tubulare. L'iponatremia che si sviluppa spontaneamente, sottende una grave compromissione dell'escrezione di acqua libera (39) e rappresenta un fattore prognostico negativo precedendo di poco lo sviluppo di una sindrome epatorenale (33).

f) La somministrazione di soli diuretici risparmiatori di potassio (antialdosteronici, amiloride) può indurre un'acidosi metabolica nei pazienti cirrotici con ascite. Si tratta di un problema clinico non rilevante legato alla ridotta eliminazione urinaria di H^+ conseguente alla riduzione del voltaggio endoluminale dovuta all'inibizione del riassorbimento del sodio (40).

g) La somministrazione di soli diuretici dell'ansa può, al contrario, indurre un'acidosi ipocloremica per un'aumentata secrezione di H^+ a livello del dotto collettore legata a: 1)

aumentato delivery distale di sodio, 2) aumentati livelli plasmatici di aldosterone e 3) coesistenza di un'ipokaliemia (23,37).

h) La più frequente complicanza legata all'uso dei diuretici antialdosteronici è la ginecomastia. E' probabilmente legata alle alterazioni del metabolismo degli ormoni steroidei, indotte, o solo esacerbate, dall'attività antiandrogenica dei diuretici antialdosteronici (41). Dosi elevate di spironolattone riducono la biosintesi di testosterone ed incrementano la conversione periferica del testosterone ad estradiolo, causando un effetto simil-estrogenico (42, 43). La prevalenza della ginecomastia nei pazienti trattati con canrenone o con canrenoato di potassio è inferiore a quella osservata nei pazienti trattati con spironolattone (44, 45). La ginecomastia indotta dallo spironolattone può regredire quando il farmaco viene sostituito con canrenoato di potassio (46), un antialdosteronico dotato di minore azione anti-androgenica (47).

i) Infine, la terapia diuretica nei pazienti cirrotici con ascite, è spesso associata alla comparsa, o all'esacerbazione, di crampi muscolari che possono risultare talora invalidanti (48, 49). E' stato ipotizzato che l'insorgenza dei crampi muscolari in corso di cirrosi sia da ricondurre ad una riduzione del volume circolante efficace e che i diuretici acuiscono questa sintomatologia attraverso un'ulteriore riduzione del volume plasmatico (49). Nella pratica clinica, la somministrazione settimanale di albumina può ridurre la frequenza e l'intensità dei crampi muscolari (49). Anche la somministrazione di zinco solfato (50), solfato di chinino o di chinidina (51) può risultare efficace, ma l'impiego di quest'ultima è controindicato per il grave rischio di aritmie (1).

4.0 Controindicazioni alla terapia diuretica

L'impiego dei diuretici è controindicato:

- a) nei pazienti con insufficienza renale funzionale (insufficienza renale di tipo prerenale o sindrome epatorenale),
- b) nei pazienti con iponatremia grave (concentrazione serica di sodio < 125 mmol/l), o sintomatica,
- c) nei pazienti con grave encefalopatia (peggioramento di 2 gradi).

I diuretici dell'ansa sono specificatamente controindicati quando la potassiemia è < 3.5 mmol/l mentre i diuretici risparmiatori di potassio sono specificatamente controindicati quando la potassiemia è > 6.0 mmol/l (1).

5.0 Monitoraggio del paziente cirrotico con ascite in terapia diuretica

I parametri da controllare nel paziente cirrotico posto in terapia diuretica per la presenza di ascite sono quelli necessari per valutare l'efficacia della terapia e l'eventuale comparsa di complicanze. Per ciò che concerne il primo punto, si è già discusso in precedenza dell'importanza del monitoraggio quotidiano del peso corporeo. In caso di mancata, o inadeguata, risposta alla terapia diuretica è necessario escludere la presenza di fattori che possono interferire con l'azione dei diuretici e, in primo luogo, di un eccessivo contenuto di sodio nella dieta. In tali circostanze l'osservare una sodiuria/die < 40 mmol/l è indicativo di resistenza all'azione dei diuretici. Il riscontro invece di una sodiuria/die > 80 mmol/l è indicativa di una scarsa "compliance" alla dieta iposodica. Questo criterio vale sia nella messa a punto di una dose efficace di diuretici, sia e, soprattutto, nella definizione di ascite resistente alle posologie massimali dei diuretici indicate in precedenza o ascite refrattaria. Nel paziente cirrotico con ascite non complicata la gestione può essere completamente ambulatoriale, ma la frequenza dei controlli clinici e quella degli esami bioumorali variano in funzione della fase della terapia diuretica. Durante la messa a punto della terapia diuretica efficace, i controlli, sia clinici che bioumorali, devono essere più frequenti. Il peso corporeo e la diuresi vanno monitorati giornalmente, mentre, una valutazione della creatininemia, dell'azotemia e della ionemia, va prescritta settimanalmente. Nei pazienti cirrotici con ascite non complicata che sono già in terapia diuretica di mantenimento il peso corporeo può essere valutato una o due volte la settimana, mentre, i parametri bioumorali sopra indicati possono essere ripetuti mensilmente.

In caso di improvvisa perdita di efficacia della terapia diuretica e/o improvvisa comparsa di insufficienza renale, il paziente va sottoposto anche ad una paracentesi esplorativa nell'ipotesi diagnostica di una peritonite batterica spontanea.

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è quello di confrontare, in termini di efficacia, tollerabilità e di costi, il trattamento diuretico sequenziale convenzionale (trattamento A), basato sulla somministrazione di un aldosteronico da solo ed a dosi incrementali seguito, nei non responders, dal trattamento combinat (aldosteronico + diuretico dell'ansa), con il trattamento diuretico combinato "ab initio" (trattamento B), caratterizzato dall'utilizzo di un aldosteronico associato da subito con un diuretico dell'ansa, nei pazienti cirrotici con ascite moderata senza insufficienza renale.

Questo studio, inoltre, si prefigge di identificare eventuali fattori clinici o laboratoristici associati ad una maggior probabilità di sviluppare effetti collaterali conseguenti alla terapia diuretica.

MATERIALI E METODI

In un arco di tempo compreso tra il Settembre 2003 ed ottobre 2008 sono stati inclusi nello studio 100 pazienti affetti da cirrosi epatica in stato di scompenso ascitico con versamento moderato, afferenti agli ambulatori della Clinica Medica 5, della Gastroenterologia e della Medicina Generale dell'Università-Azienda Ospedaliera di Padova e della Medicina Generale dell'Azienda Ospedaliera di Cittadella (PD). Al momento dell'inclusione nello studio, ciascun paziente è stato assegnato casualmente tramite estrazione, ad uno dei due trattamenti, cosicché a 50 di loro è stata somministrata la terapia diuretica (Gruppo A) ed ai restanti 50 la terapia diuretica combinata "ab initio" (Gruppo B).

Per quanto riguarda le linee guida etiche, lo studio si è attenuto alla dichiarazione di Helsinki del 1975 ed è stato approvato dal Comitato Etico Locale. Ad ogni paziente incluso nello studio sono stati spiegati scopo e procedure del protocollo e, a ciascuno di loro è stato chiesto di firmare il consenso informato.

Nella selezione dei pazienti da includere nello studio, sono stati seguiti rigidi criteri di inclusione ed esclusione, allo scopo di ottenere risultati compatibili tra loro.

Criteri di inclusione:

- diagnosi clinica ed istologica di cirrosi epatica
- ascite non massiva (pertanto tale da non richiedere una paracentesi evacuativa)

Criteri di esclusione:

- l'inclusione in un altro protocollo di studio,
- emorragia digestiva, infezione batterica, grave encefalopatia porto-sistemica nei venti giorni precedenti la valutazione ai fini dello studio,
- diagnosi di epatocarcinoma formulata prima dell'inclusione nello studio,
- insufficienza cardiaca o respiratoria,

- uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei o di altri farmaci in grado di interferire con la funzione renale,
- insufficienza renale stabilita in base al valore della creatinemia (creatinemia > 1.5 mg/dL).

Una volta incluso nello studio, ciascun paziente veniva sottoposto a dieta iposodica, in modo tale che l'introito giornaliero di sale non superasse gli 80 mEq. Inoltre, a tutti i pazienti inclusi che stavano già seguendo una terapia diuretica, tale terapia è stata sospesa per almeno quattro giorni.

Tra le indagini alle quali i pazienti potevano essere sottoposti, in relazione alla loro patologia, era prevista anche la paracentesi esplorativa. Questo allo scopo di stabilire il ruolo patogenetico dell'ipertensione portale nell' insorgenza del del versamento ascitico e per escludere, con certezza, la presenza di infezione del liquido ascitico.

Quindi, una volta ottenuto un wash-out della terapia diuretica precedentemente assunta nei pazienti, di almeno quattro giorni e, dopo dieci ore dalla somministrazione di 600 mg di carbonato di litio, venivano valutati, tramite un esame di funzionalità renale:

- flusso renale plasmatico (metodica della clereance del acido paraammino-ippurico),
- velocità di filtrazione glomerulare (metodica della clereance dell'inulina),
- clereance del litio (CL Li)
- attività reninica plasmatici (PRA)
- concentrazione plasmatica di aldosterone (PA),
- Nitriti-Nitrati (NO₂-NO₃),
- Peptide natriuretico striale (ANP)
- Endotelina (ENDO)

Successivamente, i pazienti venivano randomizzati a ricevere o il trattamento sequenziale, o il trattamento combinato "ab initio".

STEPS previsti dal trattamento A (terapia diuretica sequenziale):

- 1) 200 mg/die di Kanrenoato di potassio in un'unica somministrazione
- 2) 400 mg/die di Kanrenoato di potassio in un'unica somministrazione
- 3) 400 mg/die di Kanrenoato di potassio in un'unica somministrazione associati a 50 mg di Furosamide in due somministrazioni
- 4) 400 mg/die di Kanrenoato di potassio in un'unica somministrazione associati a 100 mg di furosemide in due somministrazioni.

STEPS previsti dal trattamento B (terapia diuretica combinata "ab initio"):

- 1) 200 mg/die di Kanrenoato di potassio in un'unica somministrazione associati a 50 mg di furosemide in due somministrazioni
- 2) 400 mg/die di Kanrenoato di potassio in un'unica somministrazione associati a 100 mg di furosemide in due somministrazioni

Ai pazienti in cui non si otteneva la risposta prevista dal protocollo nemmeno all'ultimo step di entrambi i trattamenti veniva somministrata la seguente terapia diuretica:

400 mg/die di Kanrenoato di potassio in un'unica somministrazione associati a 150 mg/die di furosemide in due somministrazioni.

I pazienti che non rispondevano nemmeno a questo step comune ad entrambi i trattamenti venivano considerati come pazienti affetti da ascite refrattaria.

Valutazione dell'efficacia del trattamento

E' stato stabilito che l'efficacia della terapia diuretica in atto fosse determinata dall'entità del calo ponderale del paziente nei tre giorni successivi all'assunzione di un determinato dosaggio. Pertanto il passaggio allo step seguente a quello in corso, veniva messo in atto solo nel caso in cui il peso del paziente non fosse diminuito di almeno 600 gr in tre giorni. E' evidente, quindi, che le variazioni dello step non potevano essere effettuate prima di questo lasso di tempo.

Per una corretta messa a punto dello step efficace, veniva valutato:

- ogni giorno il peso corporeo
- ed ogni tre giorni:
 - esame emocromocitometrico
 - indici di funzionalità renale (azotemia, creatinemia)
 - ionemia (Na, K, Cl).

Una volta identificato lo step efficace, il paziente veniva rivalutato settimanalmente, per un mese, in regime di ambulatorio integrato. In occasione di queste visite venivano riesaminati: peso corporeo, emocromo, ionemia, azotemia e creatinemia. Al termine del primo mese la frequenza dei controlli ambulatoriali veniva dilazionata e stabilita singolarmente per ogni paziente sulla base delle caratteristiche e delle esigenze individuali. Nel momento in cui, in occasione di uno di questi controlli ambulatoriali, veniva verificata, obiettivamente o ecograficamente, la completa mobilizzazione del versamento ascitico, il dosaggio della terapia diuretica veniva ridotto gradualmente fino alla dose minima in grado di prevenire la recidiva del versamento ascitico.

Valutazione degli effetti indesiderati

Per tutta la durata del trattamento e fino all'accertata mobilizzazione del versamento ascitico, venivano considerati, quali possibili effetti indesiderati della terapia diuretica, i seguenti parametri clinici:

- a) **Insufficienza renale** da diuretici determinata in base all'aumento di oltre il 50% dell'azotemia e/o della creatinemia con valori assoluti $>$ di 7.5 mmol/L e di 1.5mg/dL, rispettivamente, in assenza di altre potenziali cause di insufficienza renale (per es. disidratazione, infezione batteriche);
- b) **Iponatriemia** con riduzione della sodiemia sino ad un valore assoluto $<$ 130mEq/L;
- c) **Ipokaliemia** con riduzione della potassiemia sino ad un valore assoluto $<$ 3mEq/L;
- d) **encefalopatia porto-sistemica**: comparsa di encefalopatia in assenza di altre cause scatenanti quali stipsi, emorragia digestiva, infezioni batteriche, ecc.;
- e) **ginecomastia**, ossia comparsa di tumefazione dolorabile di una o di entrambe le regioni mammarie;
- f) **crampi muscolari**: comparsa o aggravamento di crampi;
- g) **eccessiva perdita di peso**, stabilita come calo ponderale maggiore di 600 gr al giorno in pazienti senza edemi declivi, e maggiore a 1 Kg al giorno in pazienti con edemi.

Gli effetti collaterali venivano valutati sulla base dell'esame clinico e degli esami bioumorali eseguiti, secondo gli algoritmi sopra indicati. Nel caso in cui uno o più di questi effetti collaterali fosse comparso, la gestione della terapia diuretica veniva svincolata dal protocollo di studio ed affidata alle linee guida esistenti in materia.

Valutazione basale dell'emodinamica renale, della funzione renale ed ormonale

Come già detto prima, una volta incluso ciascun paziente nel protocollo di studio, la terapia

diuretica eventualmente in atto, veniva sospesa, come pure eventuali altri farmaci che potessero interferire con l'emodinamica e la funzione renale. Ad ogni paziente veniva, inoltre, raccomandato di non assumere liquidi contenenti metilxantina. La sera del quarto giorno dalla sospensione della terapia diuretica, il paziente, assumeva 600 mg di Carbonato di Litio. Al mattino del quinto giorno, dopo un digiuno di 12 ore, veniva somministrata per via endovenosa in bolo rapido una prima dose di acido paraamminoippurico (PAI): ($7.8 \text{ mg} \times \text{Kg}$ di peso corporeo; Monico Venezia Italia) e di Inulina (INU test $0.52 \text{ mg} \times \text{Kg}$ di peso corporeo; Monico Mestre Venezia). A questa seguiva un'infusione continua di una soluzione contenente 166 gr/L di insulina e 66,6 g/L di acido paraamminoippurico per le successive due ore. La velocità costante, a cui infondere la soluzione, veniva calcolata sulla base della clearance della creatinina per ciascun paziente. Dopo un periodo di riequilibrio di circa 30 minuti dall'inizio dell'infusione lenta, venivano raccolte un primo campione di urine, seguito da un secondo campione raccolto dopo un intervallo di tempo di due ore. Sul secondo campione di volume urinario raccolto è stata misurata la concentrazione di PAI, INU, Litio (Li), per calcolare la clearance. La concentrazione plasmatica di aldosterone, peptide natriuretico atriale, endotelina, ADH ed il livello dell'attività reninica plasmatica sono stati dosati a livello plasmatico con metodica RIA. I metaboliti dell'ossido nitrico (NO_2 ed NO_3) sono stati dosati con metodica colorimetrica (Nitrate/Nitrite colorimetric assay Kit; Alexis, Switzerland).

ANALISI STATISTICA

I risultati sono espressi come media \pm errore standard o come frequenze. Le variabili quantitative tra gruppi sono state confrontate con il test t di Student per dati non appaiati (oppure con il test non parametrico U di Mann-Whitney, se richiesto). Per confrontare le frequenze è stato utilizzato il test Chi-Quadro di Pearson (oppure il test Chi-Quadro corretto di Yates quando necessario).

La probabilità di mobilitazione delle asciti è stata calcolata per ogni gruppo attraverso l'utilizzo del metodo di Kaplan-Meier. Infine, per valutare una regressione in cui si è stabilito il legame tra uno specifico tasso di rischio ed una serie di variabili indipendenti, è stato impiegato un modello di Cox a Rischi Proporzionali.

L'analisi statistica è stata eseguita usando il pacchetto Statistica (StatSoft Inc., Tulsa, OK).

RISULTATI

Dal Settembre 2003 all'Aprile 2007 sono stati inclusi nello studio 100 pazienti affetti da cirrosi epatica con ascite moderata afferenti agli Ambulatori della Clinica Medica 5, della Gastroenterologia e della Medicina Generale dell'Università-Azienda Ospedaliera di Padova e della Medicina Generale dell'Azienda Ospedaliera di Cittadella (PD).

Cinquanta pazienti sono stati assegnati casualmente al Gruppo A (trattamento sequenziale) e 50 pazienti sono stati assegnati al Gruppo B (trattamento combinato "ab initio").

Al momento della randomizzazione non sono state riscontrate differenze statisticamente significative, per ciò che concerne l'età, il sesso, l'eziologia della cirrosi, la durata della malattia epatica, la durata dell'ascite, i comuni test di funzionalità epatica o lo score di Child-Pugh (Tabella n° 1). In particolare non sono state riscontrate differenze statisticamente significative per ciò che concerne il flusso plasmatico renale, il filtrato glomerulare, il metabolismo intrarenale del sodio, il grado di attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i livelli circolanti di vasopressina, di endotelina e dei metaboliti dell'NO, né per quanto riguarda i parametri emodinamici, quali la pressione arteriosa media e la frequenza cardiaca (Tabella n° 2).

I responders, cioè coloro che hanno raggiunto lo step efficace di terapia diuretica sono stati 44 su 50 nel Gruppo A, mentre ve ne sono stati 48 su 50 nel Gruppo B (88% Gruppo A vs. 96,0% gruppo B; $p = N.S.$). Sono stati identificati quindi 8 pazienti (6 del Gruppo A ed 2 del Gruppo B) che non hanno raggiunto lo step efficace.

Nel 38.0 % dei pazienti del Gruppo A lo step risultato efficace ha dovuto essere modificato nella continuazione del trattamento per la comparsa di effetti collaterali. Questa circostanza si è verificata nel 20.0 % dei pazienti del Gruppo B. I principali effetti collaterali sono riassunti nella Tabella n° 3. La differenza nella prevalenza delle modificazioni dello step

efficace di terapia diuretica tra i due gruppi dovute ad effetti collaterali è risultata statisticamente significativa ($p < 0.05$). Lo step efficace è stato quindi mantenuto sino alla mobilizzazione completa dell'ascite in 31 pazienti del gruppo A (62.0 %) ed in 40 pazienti del gruppo B (80.0 %).

Nei pazienti in cui si è avuta la mobilizzazione completa dell'ascite, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa sia nel tempo per il raggiungimento dello step efficace ($6,0 \pm 0.4$ giorni per il Gruppo A vs. 5.0 ± 0.3) giorni per il Gruppo B, ($p < 0,05$) (Fig. 1), sia nel tempo di mobilizzazione dell'ascite ($20,7 \pm 1.1$) giorni per il Gruppo A vs. ($15,5 \pm 0.9$) giorni per il Gruppo B, ($p < 0,001$, Fig.2); per quanto riguarda il tempo intercorrente tra il raggiungimento dello step efficace e la mobilizzazione completa dell'ascite, la differenza tra le medie dei due gruppi è risultata anch'essa significativa ($14,5 \pm 1.0$) giorni per il Gruppo A vs. (10.6 ± 0.7) giorni per il Gruppo B, ($p < 0,003$, Fig.3). Nei pazienti in cui si è avuta la mobilizzazione completa dell'ascite non vi è stata differenza significativa nel valore della perdita di peso ($6,0 \pm 0.3$ Kg del Gruppo A vs. $5,2 \pm 0.3$ Kg nel Gruppo B, NS, Fig. 4).

Allo scopo di poter identificare un valore predittivo dello sviluppo di complicanze legate alla terapia diuretica comunque impostata (sequenziale o combinata "ab inizio") PRA, Clearance del Litio, nitriti-nitrati, EFNa, (Fig.5-6-7-8) sono state considerate come variabili indipendenti in un modello di Cox a Rischi Proporzionali che stabiliva come variabile dipendente la presenza/assenza di effetti collaterali. Da tale analisi è emerso che la probabilità di sviluppare effetti collaterali è correlata al valore di PRA: risulta, infatti, che valori inferiori ad un cut-off di 10.2 ug/ml/h hanno una maggiore probabilità di essere liberi da effetti collaterali. Al contrario valori di PRA maggiori di 10.2 ug/mL/h sono associati ad una più alta probabilità di sviluppare tali eventi avversi (Fig.9).

DISCUSSIONE

La terapia diuretica convenzionale del versamento ascitico in corso di cirrosi è quella sequenziale vale a dire l'impiego di un antialdosteronico a dosi crescenti da 100 a 400 mg/die ed in caso di mancata risposta, l'associazione di un antialdosteronico a 400 mg/die e un diuretico dell'ansa a dosi crescenti. La terapia diuretica sequenziale è efficace in oltre il 90 % dei pazienti cirrotici ascitici senza insufficienza renale ed è ben tollerata (1,3,5). Tuttavia il conseguimento di uno step di terapia diuretica efficace, nell'ambito di un trattamento diuretico sequenziale, richiede spesso tempi lunghi, soprattutto in considerazione delle caratteristiche farmaco-dinamiche dell'antialdosteronico che manifesta il proprio effetto diuretico, in modo completo, dopo 4-6 giorni dall'avvio della somministrazione o dall'adeguamento della posologia. Ciò appare difficilmente conciliabile con le attuali esigenze in campo assistenziale, improntate ad una progressiva riduzione dei tempi di degenza ospedaliera e ad una razionalizzazione del follow-up ambulatoriale. Di conseguenza, in molti centri epatologici l'antialdosteronico e la furosemide tendono ad essere combinati "*ab initio*" (20). La terapia combinata "*ab initio*" prevede la somministrazione di un antialdosteronico alla dose giornaliera di 100-200 mg, associato a 50 mg di furosemide, come dose iniziale. In caso di mancata risposta, la dose viene incrementata ogni 3-5 giorni sino a raggiungere le dosi massime di 400 mg di antialdosteronico e 150-200 mg di furosemide (1,20). Molti autori ipotizzano che la terapia diuretica combinata possa offrire dei vantaggi sulla terapia diuretica sequenziale quali:

- a) un più elevato e rapido effetto sull'escrezione del sodio urinario, dovuto all'effetto inibitorio sinergico dei due diuretici sul riassorbimento del sodio in diversi siti del tubulo;
- b) una mobilitazione dell'ascite più rapida ed in un largo numero.

c) minore frequente sviluppo di iperkaliemia, dal momento che il diuretico dell'ansa neutralizza il diuretico risparmiatore di potassio del farmaco antialdosteronico;

Il trattamento diuretico combinato è suggerito anche dalle linee guida dell'AASLD per il trattamento dell'ascite nei pazienti cirrotici.

Sino ad oggi la terapia diuretica sequenziale e quella combinata "ab initio" non sono mai state confrontate in un trial clinico controllato; tuttavia nel 2003, Santos J. Et al. (21) hanno osservato che la terapia combinata non presenta vantaggi rispetto alla somministrazione del solo spiranolate, nel trattamento dell'ascite nei pazienti non azotemici con cirrosi. Infatti i due trattamenti sono simili sia per quanto riguarda l'efficacia, sia per quanto l'incidenza di effetti collaterali ed anche nella rapidità di mobilizzazione dell'ascite.

La terapia combinata "ab initio" ha, inoltre richiesto, in questo studio, più frequentemente, riduzioni del dosaggio (68 % vs 34 %, $P < 0.01$) per eccessiva risposta al trattamento (intesa come calo ponderale maggiore di 600 gr/die nei pazienti senza edemi declivi e maggiore di 1 Kg/die nei pazienti con edemi declivi), risultando nel complesso meno adatta al trattamento dell'ascite moderata nei pazienti cirrotici senza insufficienza renale (21).

I risultati del nostro studio sono abbastanza differenti rispetto a quello di Santos et al (21) e danno le basi sostanziali per una scelta comune di utilizzare la terapia diuretica combinata nella pratica clinica nell'ascite moderata in corso di cirrosi senza insufficienza renale. Prima di tutto, il simultaneo uso di Kanrenoato di potassio e furosemide porta ad un più veloce raggiungimento dello step efficace nel trattamento diuretico, consentendo di ridurre del 26% circa il tempo necessario alla mobilizzazione completa del versamento ascitico, anche per una riduzione del peso corporeo tendenzialmente più rapida dopo il conseguimento di tale step e tutto questo con una minore incidenza di effetti collaterali. Il numero di pazienti che ha sviluppato effetti

collaterali diuretici-indotti è stato, infatti, più elevato nel gruppo terapia sequenziale rispetto al gruppo combinato come prevalenza complessiva, in quanto la differenza delle prevalenze per ciascun effetto collaterale manifestatosi non è stata significativa tra i due gruppi. Andando a guardare i tipi di effetti collaterali, ciò che ha fatto la differenza è stato che i pazienti di gruppo A hanno sviluppato più frequentemente iperkaliemia durante la fase di monoterapia con Kanrenoato di potassio.

E' degno di nota che la percentuale di pazienti nella quale la scheda diuretici ha indotto un'eccessiva risposta è stata simile nei due gruppi.

Da sottolineare come la significativa riduzione del tempo di mobilizzazione dell'ascite tra i due gruppi comporta una notevole riduzione dei costi in caso di ospedalizzazione.

Si tratta di un risultato di rilievo in termini di economia sanitaria, se si considera che, se applicato ad una popolazione di pazienti cirrotici ospedalizzati comporterebbe, comunque, una riduzione di entità analoga della degenza ospedaliera.

Perché i risultati di Santos J et al. sono così diversi da quelli ottenuti dal nostro studio?

Non è facile rispondere a questa domanda, ma prima di tutto va sottolineato che Santos J et al. hanno confrontato spironolattone da solo versus l'uso combinato di spironolattone e furosemide. Come conseguenza c'è una prima sorprendente differenza tra i due studi rappresentata dalla diversa prevalenza di pazienti che hanno risposto al solo farmaco antialdosteronico da solo e che è stata del 94% nello studio di Santos J et al. e del 56 % nei pazienti randomizzati al trattamento sequenziale. Partendo dalla considerazione che lo spironolattone e Kanrenoato di potassio hanno un potenziale natriuretico e diuretici simile, la spiegazione di tale differenza va ricercata nelle differenti caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei pazienti inclusi nei due studi. Così guardando ai dati di Santos J et al (21) si ricava che più del 50% dei pazienti non ha avuto ascite e non ha fatto uso di diuretici prima dell'inclusione nello studio ed non ha o ha solo una modesta attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone alla randomizzazione. In tale

gruppo di pazienti l'elevata efficacia della monoterapia con il farmaco antialdosteronico è stata confermata anche dal lavoro di Gatta A. et al. (5). Però quando la maggioranza dei pazienti ha una storia di ascite ricorrente, precedente uso di diuretici e più elevati livelli di renina-angiotensina-aldosterone al momento dell'inclusione, com'è il caso del presente studio, l'efficacia della monoterapia con spironolattone o con altri farmaci anti-aldosteronici scende a meno del 60%, come confermato da precedenti studi prospettici (6-7).

Andando poi agli effetti collaterali il loro tasso è più basso del 10% in entrambi i bracci nello studio di Santos J et al. rispetto al presente lavoro. Questo dipende dai più ristretti criteri che sono stati utilizzati nel nostro studio in particolar modo per quanto riguarda l'iponatriemia, l'iperkaliemia ed insufficienza renale. Inoltre l'iperkaliemia non è stata così frequente nello studio di Santos J et al. perchè gli autori usavano un chelante del potassio nei pazienti nei quali l'iperkaliemia era superiore a 5.5 mmol/L.

La diversa impostazione dei due studi nei confronti della definizione e del trattamento degli effetti collaterali è legata al fatto che, mentre nel nostro studio è stata considerata una popolazione prevalentemente ambulatoriale di pazienti cirrotici con ascite moderata, in quello di Santos J. Et al. sono stati considerati solo pazienti cirrotici con ascite moderata ospedalizzati (21). Nella pratica ambulatoriale, infatti, non si può attendere che ad esempio un'iperkaliemia diventi severa (valore sierico del potassio > 6 mE/l) per ridurre la dose, o sospendere la somministrazione dell'antialdosteronico, e, dunque, per modificare, come nel nostro studio, lo step prestabilito della terapia diuretica.

Questi risultati sono in linea, comunque, con quelli riportati dalla letteratura (19 % - 40 %) in rapporto al trattamento diuretico sequenziale dell'ascite in pazienti con cirrosi senza insufficienza renale (5, 8, 23, 34). Prescindendo dal tipo di trattamento diuretico al quale sono stati randomizzati e confrontando le caratteristiche cliniche e laboratoristiche di base dei pazienti che hanno mobilizzato il versamento ascitico senza sviluppare effetti

collaterali, rispetto a quelli in cui si è invece dovuto modificare lo step efficace per effetti collaterali, sono state riscontrate differenze statisticamente significative per quel che concerne i parametri: attività reninica plasmatica, clearance del litio, livelli plasmatici di nitriti e nitrati ed escrezione frazionaria di sodio. I pazienti che hanno sviluppato effetti collaterali, hanno presentato livelli più elevati di attività reninica plasmatica, livelli più bassi di clearance del litio, livelli plasmatici più elevati di nitriti e nitrati ed una più bassa escrezione frazionaria di sodio. Ciò, sta ad indicare che, in questi pazienti, esisteva una più severa contrazione del volume circolante efficace (espressa da un maggior grado di attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone) e un maggior riassorbimento di sodio a livello del tubulo prossimale (espresso dalla ridotta clearance del litio). Queste osservazioni fisiopatologiche, valutate anche alla luce dell'effetto collaterale più frequente, l'iperkaliemia, consentono di ipotizzare che la riduzione del delivery di sodio al tubulo distale e, quindi, al dotto collettore, (indotto dall'aumentato riassorbimento di tale ione a livello del tubulo prossimale e secondario alla contrazione del volume circolante efficace, limita l'efficacia natriuretica dell'antialdosteronico (5): non limita, però, l'effetto negativo sulla potassiemia. Infatti, l'incremento della potassiemia, indotto dall'antialdosteronico non è solo legato ad una riduzione dell'escrezione urinaria di potassio, ma, soprattutto, a fuoriuscita di potassio dalle cellule per l'inibizione dell'azione dell'aldosterone a livello della membrana plasmatica (16, 31). La somministrazione combinata di un diuretico dell'ansa può, quindi, contribuire, non solo a potenziare l'effetto natriuretico dell'antialdosteronico aumentando il delivery di sodio al tubulo distale e, quindi al dotto collettore, ma, anche, limitare l'effetto negativo dell'antialdosteronico sul bilancio e sulla distribuzione del potassio corporeo. Il diuretico dell'ansa può, infatti, aumentare lo scambio Na^+-K^+ a livello del dotto collettore in caso di non completa inibizione dell'azione dell'aldosterone ad opera del diuretico antialdosteronico o, comunque, attraverso i canali amiloride-sensibili che sono

attivati nel paziente cirrotico con ascite (17). Il diuretico dell'ansa può inoltre indurre una alcalosi metabolica attraverso due meccanismi:

- a) un'aumentata secrezione di H^+ a livello del dotto collettore lungo i canali amiloride-sensibili
- b) una riduzione del volume extracellulare attorno una quantità di bicarbonato invece costante ("contraction alkalosis") (37).

L'alcalosi metabolica indotta dal diuretico dell'ansa può, così, favorire l'ingresso del potassio nelle cellule, antagonizzando l'effetto dell'antialdosteronico a livello della membrana plasmatica.

Nell'analisi multivariata è stato possibile identificare nel livello di attività reninica plasmatica, il fattore predittivo dello sviluppo degli effetti collaterali legati alla terapia diuretica dell'ascite in corso di cirrosi senza insufficienza renale. In particolare la probabilità di sviluppare effetti collaterali legata alla terapia diuretica è molto superiore nei pazienti cirrotici con ascite e senza insufficienza renale quando l'attività reninica plasmatica basale risulta > 10.2 ug/ml/h.

CONCLUSIONI

I risultati del nostro studio evidenziano per la prima volta che la terapia diuretica combinata dell'ascite moderata in corso di cirrosi epatica senza insufficienza renale offre dei reali vantaggi rispetto alla terapia diuretica sequenziale. Questi vantaggi si identificano con tutti quelli sino ad oggi solo ipotizzati per la terapia diuretica combinata in corso di cirrosi con ascite vale a dire:

1. una più rapida risposta al trattamento
2. un potenziamento dell'azione dell'antialdosteronico per incremento del delivery di sodio del tubulo distale
3. una ridotta prevalenza di iperkaliemia

Tutto questo si traduce dal punto di vista clinico in una minore incidenza di effetti collaterali, in una riduzione del tempo di mobilizzazione dell'ascite e quindi in un minor costo economico nel trattamento dell'ascite in pazienti con cirrosi normoazotemica rispetto al trattamento sequenziale

BIBLIOGRAFIA

- 1) Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, Angeli P, Porayko M, Moreau R, Garcia-Tsao G, Jimenez W, Planas R, Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report of the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003 ; 38 : 258-266.
- 2) Conn HO. Rational management of ascites. In: H. Popper, F. Shaffer, eds. *Progress in Liver Disease*, Vol. 4. New York . Grune and Stratton 1972 : 269-280.
- 3) Arroyo V, Rodes J. A rational approach to the treatment of ascites. *Postgrad. Med. J.* 1975 ; 51 : 558-562.
- 4) Gentilini P, La Villa G, Laffi G, et al. Sodium retention in cirrhosis: aspects of pathophysiology and treatment. *Front. Gastrointest. Res.* 1986 ; 9 : 203-218.
- 5) Gatta A., Angeli P, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C. A pathophysiological interpretation of unresponsiveness to spironolactone in a stepped-care approach to the diuretic treatment of ascites in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1991 ; 14 : 231-236.
- 6) Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993 ; 13 : 156-162.
- 7) Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. *Gut* 1978 ; 19 : 549-553.
- 8) Strauss E, De Sa MF, Lacet CM, Cartapattida da Silva E, Dos Santos RW. Pradonização de conducta terapeutica das ascites do hepatoptata cronico. *Estudio prosectivo de 100 casos.* *GED* 1985 ; 4 : 79-86.

- 9) Descos L, Gauthier A, Levy VG, et al. Comparison of six treatments of ascites in patients with liver cirrhosis. A clinical trial. *Hepatogastroenterology* 1983 ; 30 : 15-20.
- 10) Gauthier A, Levy VG, Quinton A. Salt or not salt in the treatment of cirrhotic ascites: a randomized study. *Gut* 1986 : 27 : 705-709.
- 11) Bernardi M, Santini C, Trevisani F, Baraldini M, Ligabue A, Gasparini G. Renal function impairment induced by change in posture in patients with cirrhosis and ascites. *Gut* 1985 ; 26 : 629-635.
- 12) Ring-Larsen H, Henriksen JH, Wilken C, Clausen J, Pals H, Chistensen NJ. Diuretic treatment in decompensated cirrhosis and congestive heart failure: effects of posture. *Br. Med. J.* 1986 ; 292 : 1351-1353.
- 13) Angeli P, De Bei E, Dalla Pria M, et al. Effects of amiloride on renal lithium handling in nonazotemic ascitic cirrhotic patients with avid sodium retention. *Hepatology* 1992 ; 15 : 651-654.
- 14) Angeli P, Gatta A, Caregaro L, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur. J. Clin. Invest.* 1990 ; 20 : 111-117.
- 15) Bernardi M, Servadei D, Trevisani F, Rusticali AG, Gasparini G. Importance of plasma aldosterone concentration on natriuretic effect of spironolactone in patients with liver cirrhosis and ascites. *Digestion* 1985 ; 31 : 189-193.
- 16) Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1984 ; 84: 961-968.
- 17) Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994 ; 19 : 72-79.

- 18) Lim YS, Han JS, Kim KA, Yoon JH, Lee HS. Monitoring of transtubular potassium gradient in the diuretic management of patients with cirrhosis and scites. *Liver* 2002 ; 22 : 426-432.
- 19) Brater DC. Clinical pharmacokinetics. In Eynoyan G, Martinez-Maldonado M. eds. *The physiological basis of diuretic therapy in clinical medicine*. Grune & Stratton, Inc. Orlando 1986 : 27-55.
- 20) Arroyo CV, Ginès P, Jiménez W, Rodés J. Ascites, renal failure, and electrolyte disorders in cirrhosis. Pathogenesis, diagnosis and treatment. In : McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Vol. 1*. Oxford. Oxford University Press 1991 : 429-470.
- 21) Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J. Hepatol.* 2003 ; 39 : 187-192.
- 22) Shear LS, Ching S, Gabuzda GJ. Compartmentalization of ascites and edema in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* 1970 ; 282 : 1391-1395.
- 23) Sherlock S, Senewiratne B, Scott A, Walker JG. Complications of diuretic therapy in hepatic cirrhosis. *Lancet* 1966 ; 1 : 1049-1053.
- 24) Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986 ; 90 : 1827-1833.
- 25) Gregory P, Broekelschen PH, Hill Md, et al. Complications of diuresis in the alcoholic patient with ascites: a controlled trial. *Gastroenterology* 1977 ; 73 : 534-538.
- 26) Baertl JM, Sancelta SM, Gabuzda GJ. Relation of potassium depletion to renal ammonium metabolism in patients with cirrhosis. *J. Clin. Invest.* 1963 ; 42 : 696-707.
- 27) Jaeger P, Karlmark B, Giebish G. Ammonium transport in rat cortical tubule: relationship to potassium metabolism. *Am. J. Physiol.* 1983 ; 245 : F593-F600.

- 28) Haussinger D. Organization of hepatic nitrogen metabolism and its relation to acid-base homeostasis. *Klin. Wochenschr.* 1990 ; 68 : 1096-1101.
- 29) Iponatremia
- 30) Lieberman FL, Reynolds TB. The use of ethacrinic acid in patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1965 ; 49 : 531-538.
- 31) Alexander EA, Levinsky NG. An extrarenal mechanism of potassium adaptation. *J. Clin. Invest.* 1968 ; 47 : 740-748.
- 32) Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herera L, Giron-Gonzales JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch. Intern. Med.* 2002 ; 162 : 323-328.
- 33) Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatremia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig. Liver Dis.* 2000 ; 32 : 605-611.
- 34) Ginès P, Tito LL, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988 ; 94 : 1493-1502.
- 35) Leaf A. The Clinical and physiologic significance of the serum sodium concentration. *New Engl. J. Med.* 1962 ; 267 : 77-83.
- 36) Weisinger RS, Blair-West JR, Burns P, Denton DA, McKinley MJ, Tarjan E. The role of angiotensin II in ingestive behavior. A brief review of angiotensin II, thirst and Na appetite. *Reg. Peptide.* 1996 ; 66 : 73-81.
- 37) Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* McGraw-Hill Intern. Editions. 1989 : 601-638.
- 38) Laurenço R, Karp BI. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann. Intern. Med.* 1997 ; 126 : 57-62.

- 39) Vaamonde CA. Renal water handling in liver disease. In: Epstein M. ed. *The Kidney in liver disease*. Baltimore. Williams and Wilkins. 1988 : 1-72.
- 40) Gabow PA, Moore S. Schrier RW. Spironolactone induced hyperchloremic acidosis in cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 1979 ; 90 : 338-340.
- 41) Johnson PJ. The effect of liver disease on the endocrine system. In : McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodés J. eds. *Oxford Textbook of Clinical Hepatology*, Vol. 2. Oxford. Oxford University Press 1991 : 1214-1224.
- 42) Loriaux DL, Menard R, Taylor A, Pita JC, Santen R. Spironolactone and endocrine dysfunction. *Ann. Intern. Med.* 1976 ; 85 : 630-636.
- 43) Corvol P, Michael P, Menard J, Freifild M, Mahoudeau J. Antiandrogenic effect of spironolactone: mechanism of action. *Endocrinology* 1975 ; 97 : 52-58.
- 44) Bellati G, Ideo G. Gynaecomastia after spironolactone and potassium canrenoate. *Lancet* 1985; 1: 626.
- 45) Andriulli A, Arrigoni A, Gindro T, Karbowski I, Buzzetti G, Armanini D. Canrenone and androgen receptor-active materials in plasma of cirrhotic patients during long-term K-canrenoate or spironolactone therapy. *Digestion* 1989 ; 44 : 155-162.
- 46) Dupont A. Disappearance of spironolactone-induced gynecomastia during treatment with potassium canrenoate. *Lancet* 1985 ; 2 : 731.
- 47) Francavilla A, Di Leo A, Eagon PK, et al. Effect of spironolactone and potassium canrenoate on cytosolic and nuclear androgen and estrogen receptors of rat liver. *Gastroenterology* 1987 ; 93 : 681-686.
- 48) Konikoff F, Theodor E. Painful muscle cramps: a symptom of liver cirrhosis ? *J. Clin. Gastroenterol.* 1986 ; 8 : 669-672.
- 49) Angeli P, Albino G, Carraro P, et al. Cirrhosis and muscle cramps: evidence of a causal relationship. *Hepatology* 1996 ; 23 : 264-273.

- 50) Lee FY, Lee SD, Tsai YT, et al. A randomized controlled trial of quinidine in the treatment of cirrhotic patients with muscle cramps. *J. Hepatol.* 1991 ; 12 : 236-240
- 51) Kagelmans M. Preliminary observation: oral zinc sulfate replacement is effective in treating muscle cramps in cirrhotic patients. *J. Am. Col. Nutr.* 2000 ; 19 : 13-15.

TABELLE E FIGURE

Tabella 1

Valori clinici basali e test di laboratorio dei pazienti randomizzati nella terapia diuretica sequenziale (Gruppo A) e terapia diuretica combinata (Gruppo B)

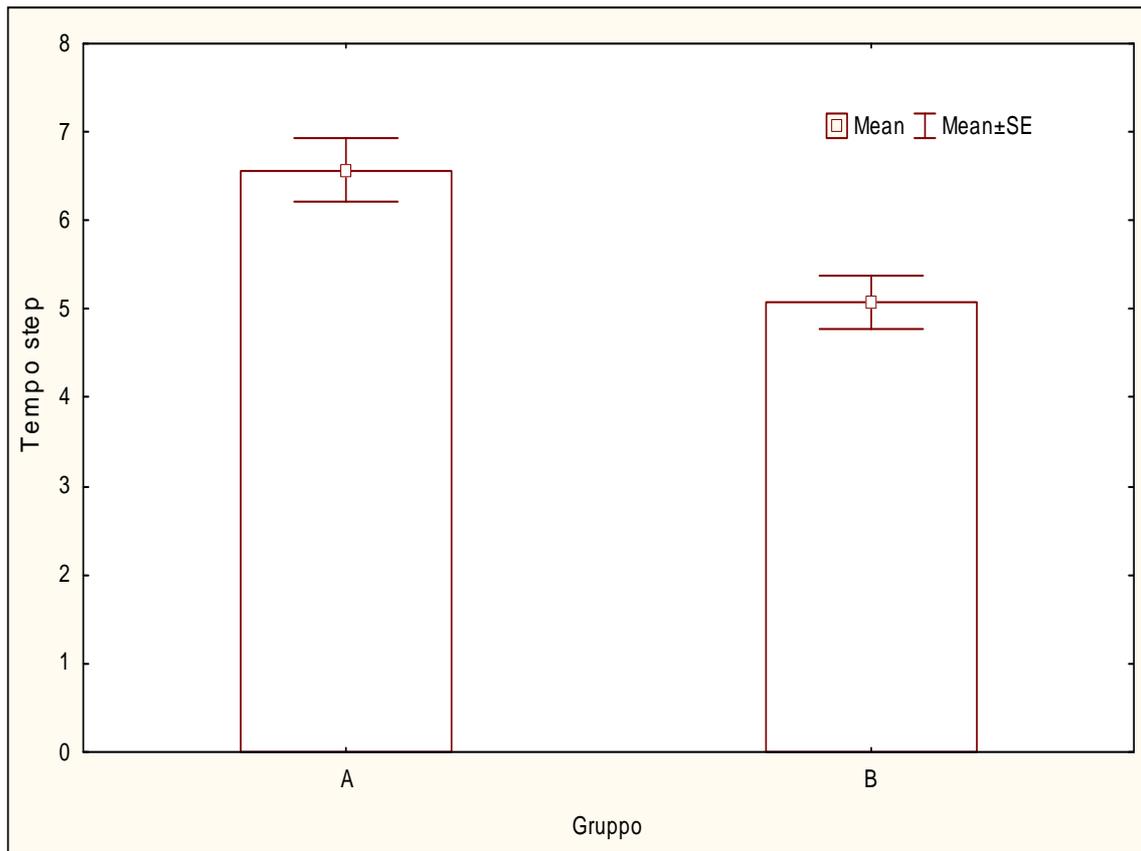
	Gruppo A (n = 50)	Gruppo B (n = 50)	P value
Età (anni)	57,5 ± 1,3	59,7 ± 1,3	NS
Sesso (maschi/femmine)	37/13	30/20	NS
Diagnosi cirrosi (mesi)	87,0 ± 11,31	84,1 ± 10,2	NS
Storia ascite	30,9 ± 5,3	32,6 ± 6,1	NS
Score C-P	9,3 ± 0,2	9,1 ± 0,1	NS
Peso (Kg.)	80,6 ± 2,7	74,9 ± 1,8	NS
Edemi declivi (si/no)	24/50	21/50	NS
Albumina (mg/dL)	31,8 ± 0,7	32,8 ± 0,4	NS
Bilirubina tot.(umo/L)	44,0 ± 3,7	38,6 ± 3,7	NS
Attività prothr. (%)	55,9 ± 2,8	53,3 ± 1,8	NS
Peso (Kg.)	80,6 ± 2,7	74,9 ± 1,8	NS

Tabella 2

Parametri emodinamici dei pazienti randomizzati nella terapia diuretica sequenziale (Gruppo A) e terapia diuretica combinata (Gruppo B)

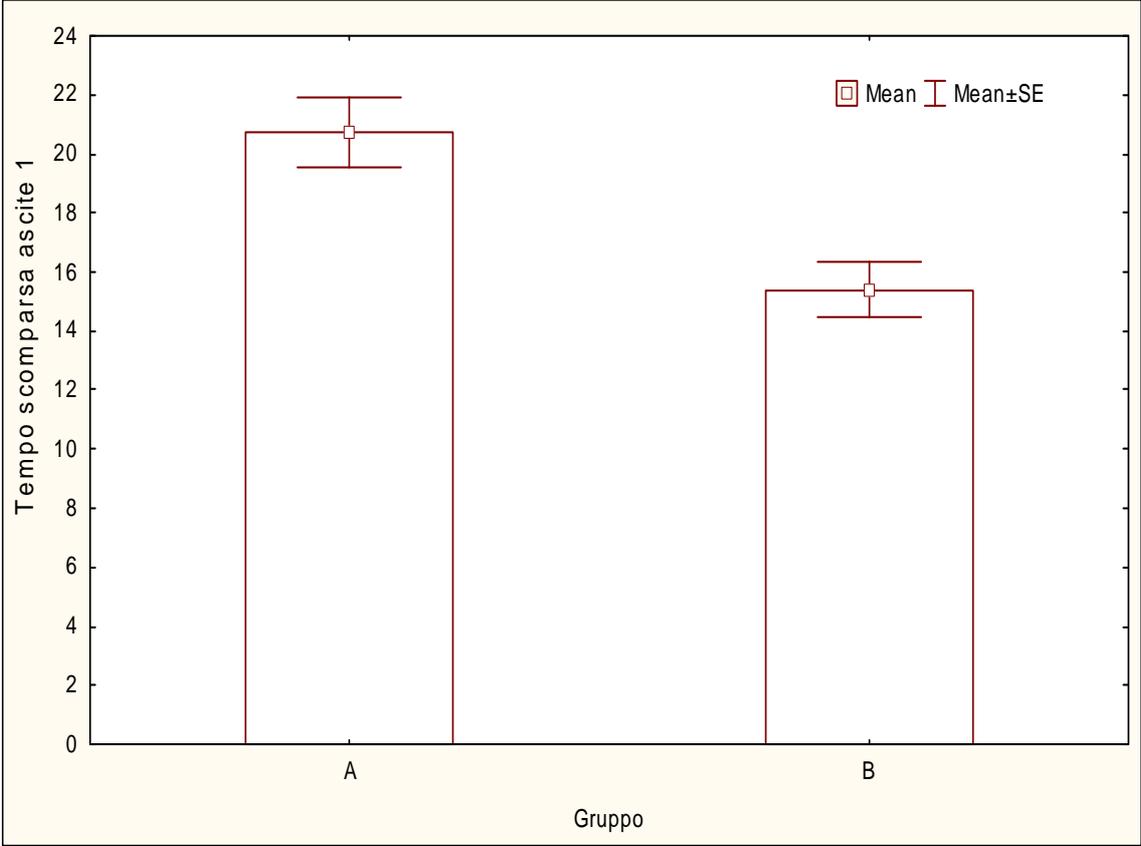
	Gruppo A (n = 50)	Gruppo B (n = 50)	P value
Creatinina (umol/L)	87,8 ± 2,4	85,2 ± 2,3	NS
Urea (mmol/L)	5,2 ± 0,2	4,9 ± 0,3	NS
Sodio (mmol/L)	136,0 ± 0,6	136,0 ± 0,7	NS
UNaxV	96,1±16,2	99,9±15,9	NS
EF Na	1,0±0,2	0,9±0,1	NS
Cl. PAI ml/min	508,9 ± 44,9	420,9 ± 45,6	NS
CL.INU (ml/min)	82,2 ± 4,9	81,7 ± 4,4	NS
PRA (ng/ml/hr)	13,2 ± 1,6	11,1 ± 1,3	NS
PA (ng/dL)	471,8 ± 112,3	530 ± 111,4	NS
ANP (pg/ml)	17,1 ± 2,4	16,1 ± 2,0	NS
ENDO (ug/L)	22,2 ± 4,9	26,7 ± 7,8	NS
ADH (ug/L)	3,5 ± 0,2	3,6 ± 0,2	NS
Nitriti Nitrati (umol/L)	77,0 ± 9,3	62,2 ± 4,9	NS
CL. Litio (ml/min.)	18,6 ± 2,3	17,9 ± 1,9	NS
MAP (mmHg)	98,2 ± 0,95	98,1 ± 1,5	NS
FC (bpm)	73,6 ± 1,3	71 ± 0,96	NS

Figura 1



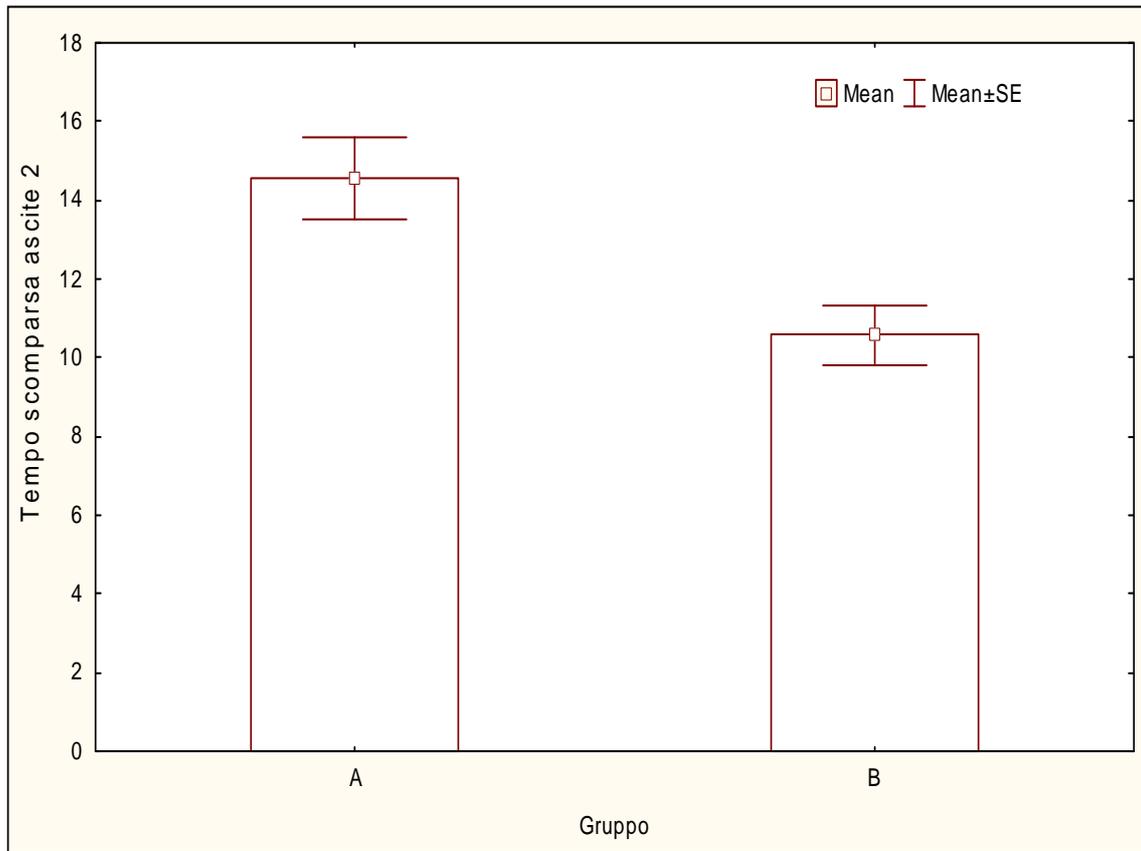
$p < 0,05$

Figura 2



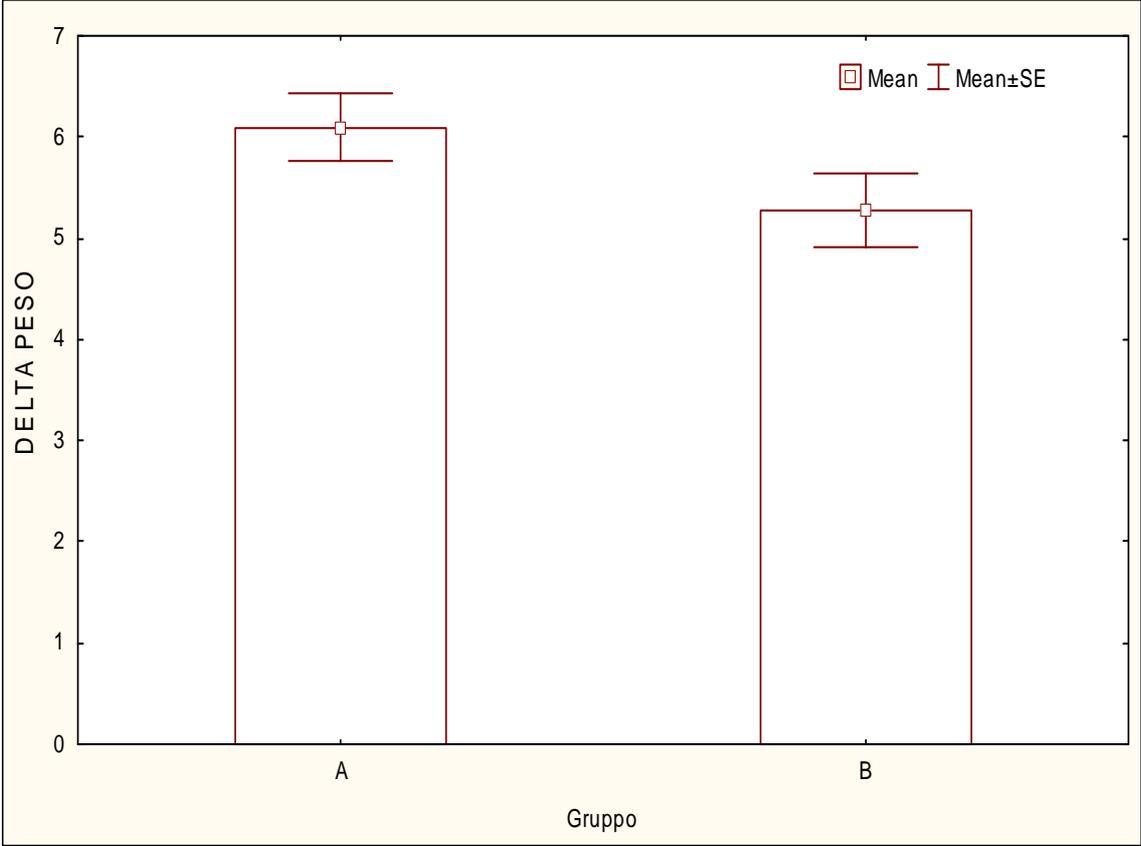
p = 0,001

Figura 3



p = 0,003

Figura 4



N. S.

Tabella 3
 Elenco delle complicanze durante il trattamento nei pazienti randomizzati nella
 terapia diuretica sequenziale (Gruppo A) e terapia diuretica combinata (Gruppo B)

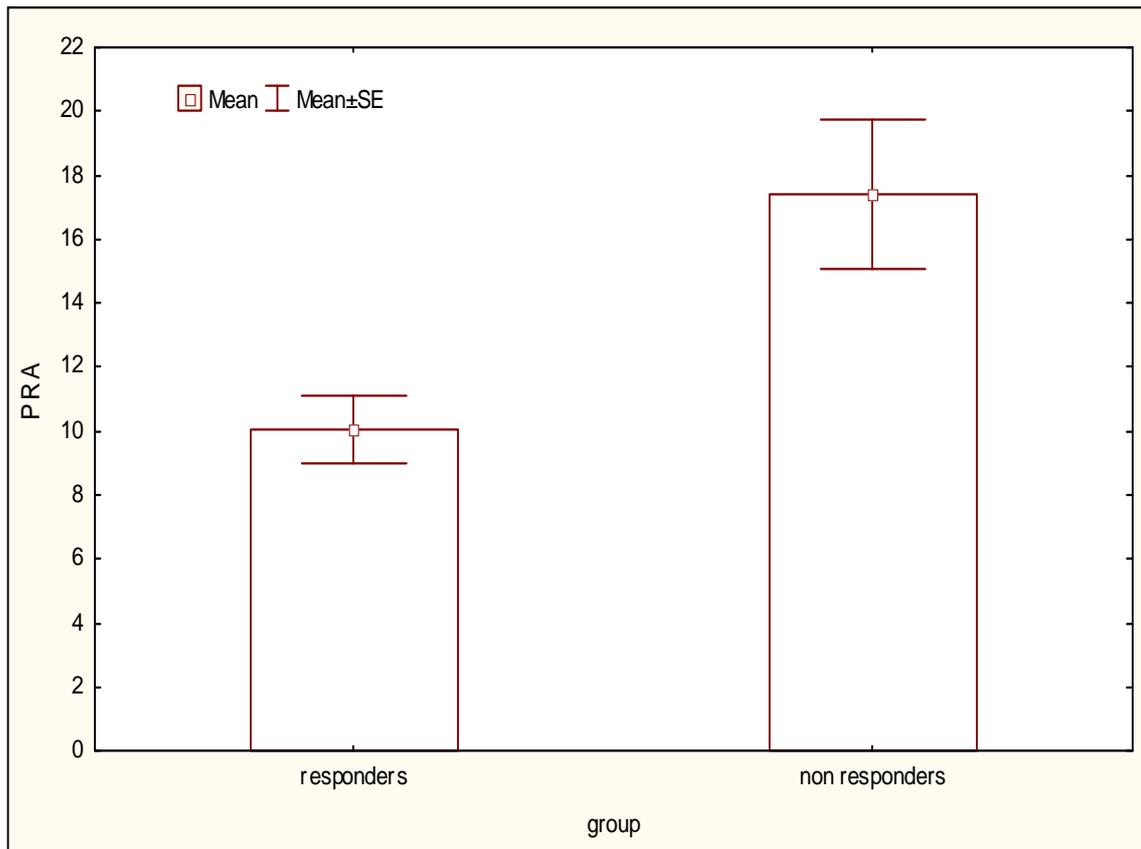
	Gruppo A N° pazienti (%)	Gruppo B N° pazienti (%)
N° pazienti con effetti collaterali	19 (38%)	10 (20%)
Encefalopatia	4 (8%)	1 (2%)
Ipo K+	1 (2%)	0 (0%)
Iper K+	8 (16%)	3 (6%)
Ipo Na+	6 (12%)	2 (4%)
Insufficienza renale	6 (12%)	6 (12%)
Eccessiva perdita di peso	1 (2%)	1 (2%)

Tabella 4

Significatività statistica dal confronto relativo ad alcune caratteristiche biumorali basali, tra i pazienti che hanno mobilizzato completamente l'ascite (Gruppo 0) e quelli che hanno sviluppato effetti collaterali (Gruppo 1)

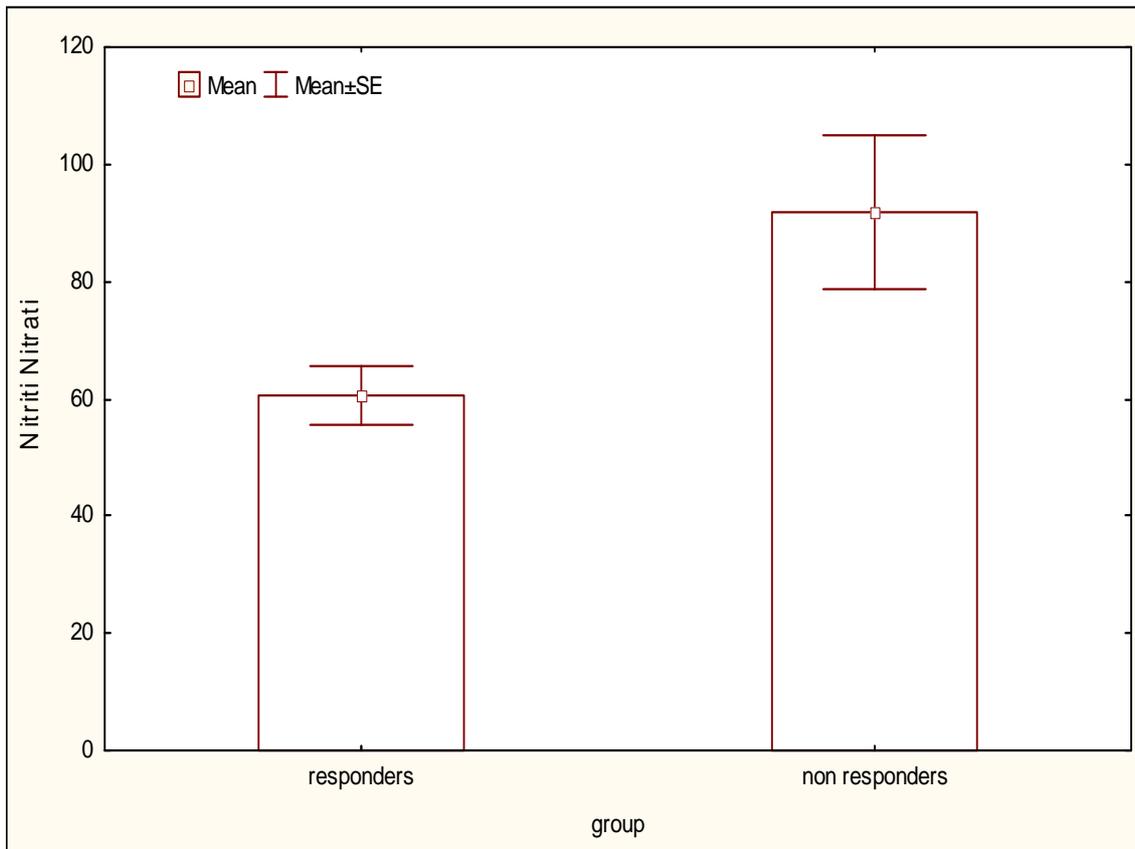
	Gruppo 0 (n = 71)	Gruppo 1 (n = 29)	P value
PRA (ng/ml/hr)	10,0 ± 1,0	17,4 ± 2,3	<0,002
Nitriti Nitrati (umol/L)	60,5 ± 4,8	91,7 ± 13,1	<0,01
EF Na	0,8 ± 0,1	0,4 ± 0,07	< 0,05
CL.-Li (ml/min)	21,8 ± 1,9	12,4 ± 1,9	<0,003

Figura 5



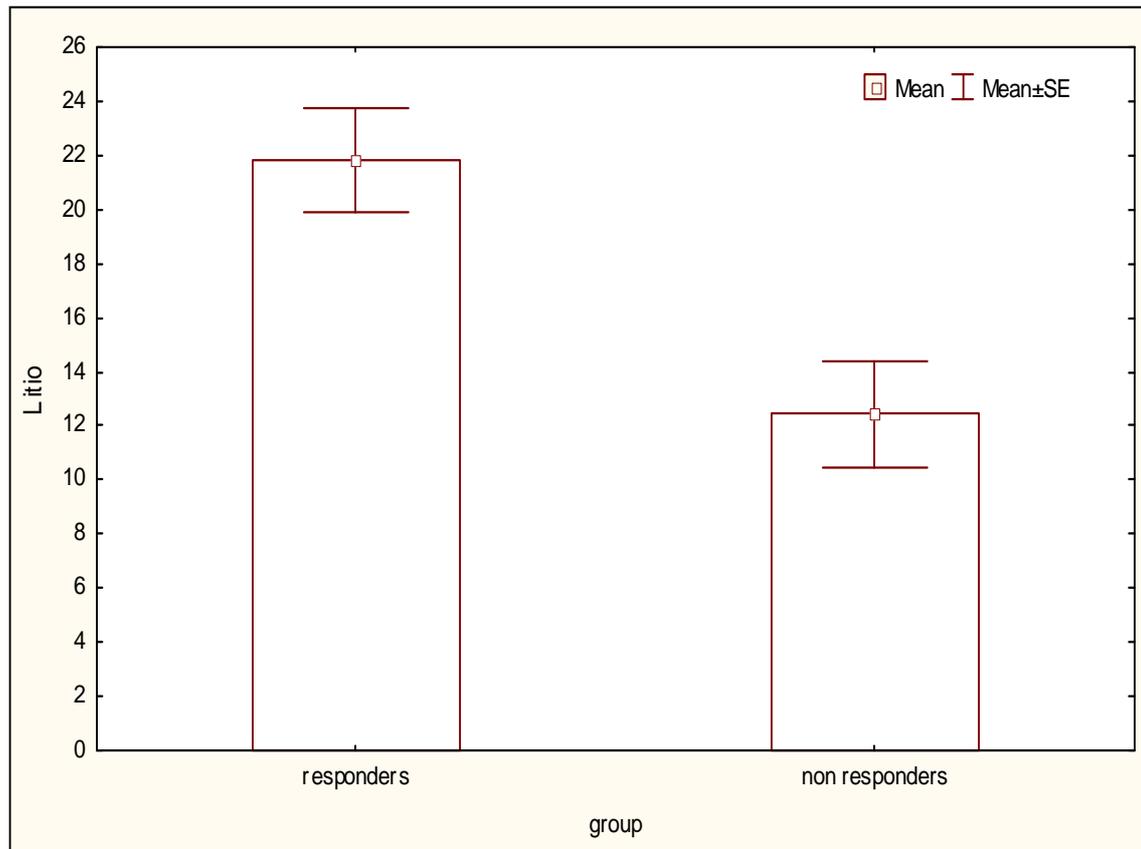
$p < 0,002$

Figura 6



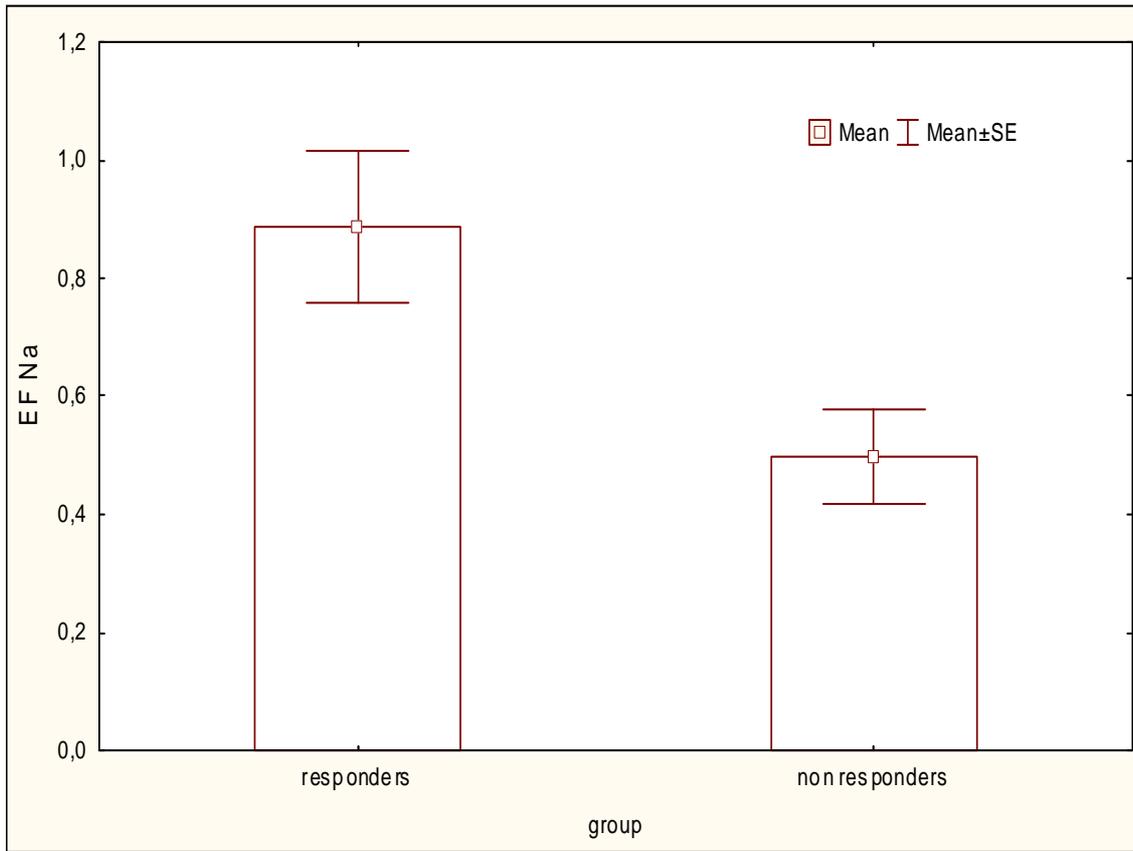
$p < 0,01$

Figura 7



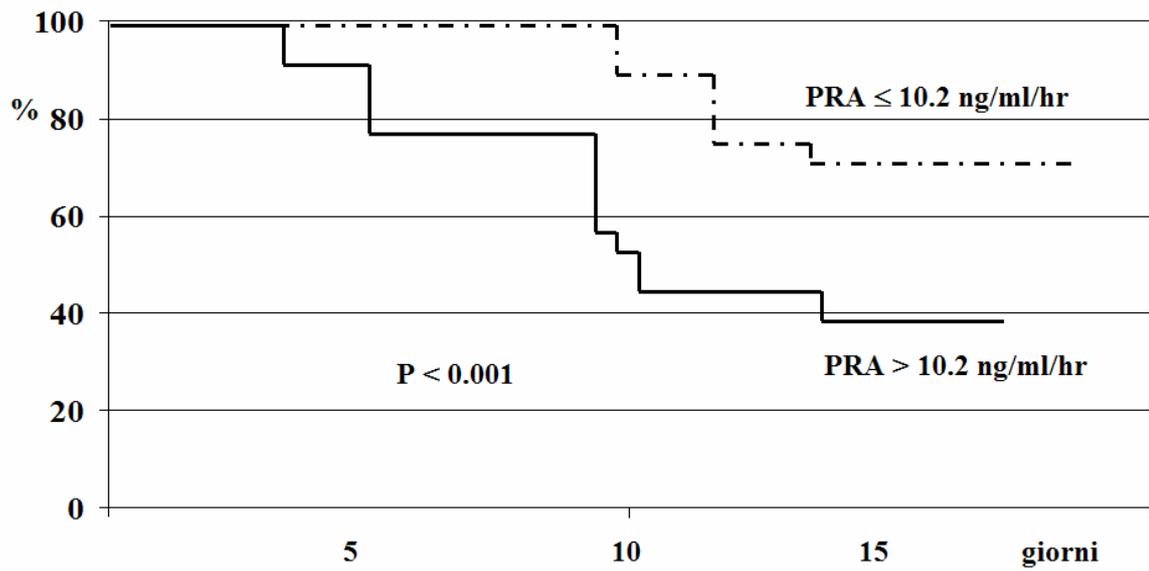
$p < 0,003$

Figura 8



$p < 0,05$

Fig. 9 - Probabilità di sviluppare effetti collaterali in relazione al valore basale di attività reninica plasmatica (PRA)



RINGRAZIAMENTI

- Prof. Angelo Gatta per la fiducia e l'incoraggiamento, che mi ha continuamente espresso
- Prof. Paolo Angeli per l'aiuto prestatomi nella condizione del protocollo e nella stesura della tesi
- Sig.ra Antonietta Sticca per il supporto tecnico laboratoristico