

2024利尿剂治疗 ICU 充血的新见解

在重症监护病房 (ICU) 中，利尿剂通常用于急性肾损伤(AKI) 和液体超负荷的重症患者，呋塞米是90%以上病例的首选利尿剂。目前的证据表明，其他具有不同作用机制的利尿剂也可用于特定情况的患者，并取得良好效果。从乙酰唑胺到氯伐他坦，我们将讨论近期的研究，并重点介绍特定的利尿剂机制如何有助于处理不同的 ICU 问题，如襻利尿剂耐药、高钠血症、低钠血症或代谢性碱中毒。本综述试图根据患者的情况阐明非襻利尿剂的潜在用途，并根据目前的证据，重点就重症监护医师和重症肾病医师需要了解的襻利尿剂治疗性能提出建议。

介绍

在重症监护病房(ICU) 中使用利尿剂一直备受争议，因为人们担心会诱发或加重低血容量, 尤其是使用血管加压药或合并急性肾损伤 (AKI) 的血流动力学不稳定患者。这种看法由来已久，因为人们认为低血容量在重症监护室患者发生急性肾损伤的过程中起着核心作用，是脓毒性急性肾损伤的致病因素或重要诱因，而脓毒性急性肾损伤是重症监护室中最常见的急性肾损伤形式。

过去 20 年中发表的文章已将重点从低血容量作为 AKI 的主要或更重要致病因素转移开来，我们现在知道，AKI 是一种复杂的综合征，有许多不同的病因和复杂的病理生理途径，目前还不完全清楚，需要

采取更加个性化和有针对性的方法。在重症监护病房，对无差别的低血压、少尿、肌酐升高或高乳酸进行输液是一种常见的做法。2001年，River对脓毒症患者进行的早期目标导向疗法研究结果强化了这一做法，并对2004年第一份《脓毒症生存运动指南》产生了重大影响，自此之后，ICU的所有血流动力学管理都受到了影响。在三项大型随机对照试验(RCT)表明早期目标导向疗法与重症监护室的常规复苏相比没有任何益处后，早期目标导向疗法终于被证明是一个有缺陷的概念。然而，基于早期目标导向疗法在过去20年中产生的深远影响，自由输液法仍被广泛使用和提倡。自由使用液体的同时也要付出充血的沉重代价。2006年的一项里程碑式的研究首次表明，对轻度急性呼吸窘迫综合征患者采取保守的液体管理方法有利于延长无呼吸机天数，不再发生AKI，并有减少使用肾脏替代疗法的趋势。从那时起，许多观察性数据不断表明，正的液体平衡是ICU患者死亡率的一个独立危险因素，尤其是那些患有AKI的患者，他们的中心静脉压很高，作为充血的代用品，在AKI的发展或恶化中起着潜在的作用。

最近，随着床旁超声检查的出现，这种联系越来越密切，不仅可以通

过评估下腔静脉、肝静脉、门静脉和肾静脉的静脉多普勒描记图评估肺部充血情况，还可以通过最近描述的静脉过度评分评估全身充血情况。充血是重症监护病房的日常问题，尽管大多数数据都是观察性的，但如果能避免/限制充血并达到AKI患者所需的液体平衡，使用利尿剂似乎是有益的。许多问题仍有待解决，前瞻性RCT研究也有待提供有力证据来确定利尿剂在重症监护病房中的作用，但我们认为，对

不同类型的利尿剂药物及其在重症监护病房典型临床场景中的使用有更深入药理学了解，对重症监护/肾脏病临床医生来说具有重要价值。

碳酸酐酶抑制剂

作用机制

碳酸酐酶(CA) 是一种存在于红细胞和包括肾脏在内的其他组织中的酶。目前已发现14种同工酶，其中两种对肾脏的酸碱平衡至关重要：II型存在于近端肾小管上皮细胞的细胞质中，也存在于肾小球远端(被称为“醛固酮敏感远端肾小球”[ASDN])的夹层细胞中；IV型存在于近端细胞的管腔和基底侧细胞膜中，也存在于亨勒回升支的粗大部分和ASDN的夹层“ α ”细胞中。它的主要作用是在肾脏近端小管，允许重吸收碳酸氢盐、钠和氯化物。碳酸酐酶抑制剂(CAI)会阻断这种酶的作用。乙酰唑胺就是这类利尿剂的主要例子。

通过抑制这种酶，其主要作用是将碳酸氢钠与多余的水分一起排出体外。与此相对应，氨(NH_3)会在更远的位置被重吸收，最终导致代谢性酸中毒。乙酰唑胺的利尿作用较弱，但同时使用时可增强襻利尿剂的作用，因为更多的钠会进入亨氏襻的粗升支。此外，乙酰唑胺还具有固有的肾血管扩张作用，可保护肾小球免受缺血再灌注损伤。最

后，乙酰唑胺还能通过作用于 ASDN 阻断远端肾小管对碳酸氢盐的

重吸收。读者可在图1 . +中找到利尿剂在肾小球中的作用部位。

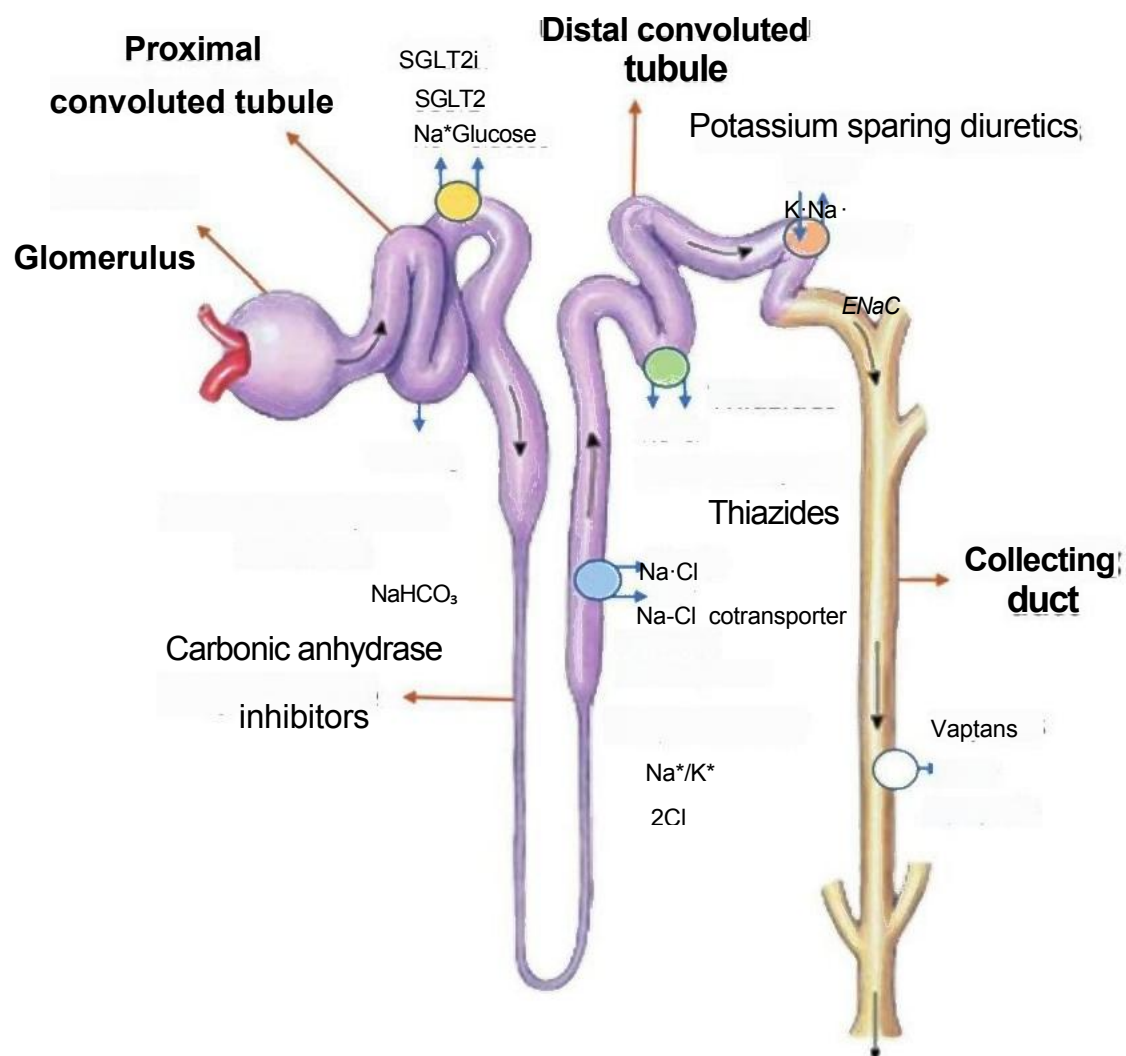


图 1 肾小球中的利尿作用部位。“钾保护剂”是指上皮钠通道抑制剂 (如阿米洛利和氨苯蝶啶) 和矿皮质激素受体拮抗剂 (如螺内酯和依普利酮)。NaHCO₃ 表示碳酸氢钠。Na 指钠离子, K 指钾离子, Cl 指氯离子。H⁺-2O 指水。ENaC 指上皮钠通道。

众所周知, 使用这种利尿剂超过48 小时就会产生耐受性, 导致利尿作用下降; 因此, 不建议每周使用超过3-4 天或连续使用超过两天, 以保持其理想的利尿特性。

乙酰唑胺的药代动力学特征和用量见表1。



Drug	Bioavailability	Half-life	Duration of effect	Dosage
Acetazolamide	60%-100%oral	6-10h	8-12 h	260-500 mg qd for 48 h

Qd, once a day.

重症监护室的潜在适应症

在液体超负荷的情况下，乙酰唑胺与襻利尿剂联合使用是一个值得探讨的选择。DIURESIS-CHF 研究纳入了34名服用襻利尿剂且液体超负荷的急性心衰患者。所有患者的血清钠浓度均小于135 mEq/L，和/或血清尿素/肌酐比值大于50，和/或入院时血清肌酐较基线升高大于0.3 mg/dl。患者随机接受乙酰唑胺每日250-500毫克加布美他尼或大剂量布美他尼治疗。研究发现，与增加襻利尿剂剂量相比，添加乙酰唑胺可增加襻利尿剂的利尿反应，但降低全因死亡率或心衰再住院率的趋势并不明显。相反，在减充血治疗期间，使用乙酰唑胺与肾功能下降率升高(72 小时内肌酐上升>0.3 mg/dl) 的趋势相关。该研究未对尿量进行描述，也未说明患者是否入住重症监护病房。

在重症监护病房环境中，代谢性碱中毒是一种常见的症状，与较差的预后有关。代谢性碱中毒常常是先天性的，原因是使用了利尿剂或类固醇，但也可能是由于肺保护策略、慢性阻塞性肺病(COPD) 患者或鼻胃管抽吸术导致的高碳酸血症。因此，乙酰唑胺除了可用于利尿剂抵抗外，还可用于代谢性碱中毒，尤其是由襻利尿剂引起的代谢性碱中毒。此外，从理论上讲，通过纠正代谢性碱中毒，乙酰唑胺可增加分钟通气量并改善氧合，从而促进机械通气的撤机。然而，2016年，Faisy 等人发表了第一项 RCT，评估了乙酰唑胺与安慰剂对 COPD

患者有创机械通气持续时间的影响，结果发现两者没有差异。我们可以得出结论，在重症监护室环境中，乙酰唑胺可在治疗充血方面发挥作用，尤其是在使用大剂量襻利尿剂并伴有代谢性碱中毒的情况下。在其他情况下，如慢性阻塞性肺病伴有混合性酸碱失调时，也可考虑使用乙酰唑胺治疗充血。

副作用

乙酰唑胺的作用机制可能会加重低钠血症、低钾血症和代谢性酸中毒。由于尿液 pH 值升高和尿液柠檬酸盐减少，长期服用乙酰唑胺的患者患磷酸钙性结石的风险会增加。除非患者已经患有结石，否则这在重症监护室环境中应该不是问题。同样，可能造成的其他影响也与磺胺类药物有关，如各种皮肤表现的免疫反应（中毒性表皮坏死症史蒂文斯-约翰逊综合征）、肝毒性（暴发性肝炎、脑病风险增加）、过敏性休克或血液异常（粒细胞减少症、血小板减少症、再生障碍性贫血和血小板减少性紫癜）。由于上述原因，不建议晚期肝病患者或患有低钠血症、低钾血症和代谢性酸中毒的患者使用该药物。

渗透性利尿剂

作用机制

渗透性利尿剂可在肾小球自由过滤，但在肾小管中的重吸收能力很差。

甘露醇是这类药物的主要代表，其作用机制与其他利尿剂完全不同，

因为它们不会直接干扰电解质重吸收机制。在近端肾小管和亨勒回路上，甘露醇会增加渗透压，从而减少肾小管对液体的重吸收。此外，甘露醇的利尿作用还有其他机制。甘露醇的血液稀释作用可增加肾脏总血流量，同时，血浆胶体渗透压的降低可增加肾小球滤过率。此外，甘露醇在 AKI 中的保护作用还基于其释放的肾内血管扩张前列腺素和钠尿肽，以及无氧自由基清除剂的特性。

ICU 适应症

使用甘露醇的一个经典肾脏适应症是预防 AKI，因为甘露醇具有清除阻塞性肾小管铸型、稀释肾小管液体中的肾毒性物质以及通过渗透性抽水减轻肾小管肿胀的潜在作用。一些学者推荐甘露醇用于治疗/预防横纹肌溶解症相关性 AKI，因为尽管进行了充分的液体复苏，但尿量仍无法达到或超过300 毫升/小时。甘露醇作为一种与肌红蛋白有关的无氧自由基清除剂，其特性可能支持在这种情况下使用甘露醇。不过，目前的知识表明，使用甘露醇并不比单独使用生理盐水疗法更有优势。总之，目前没有证据表明，在 AKI 风险增加的患者中，使用甘露醇能在充分水合之外带来额外的益处，即使是造影剂诱发的肾病，使用甘露醇也可能是有害的。最近一项关于甘露醇预防肾移植缺血再灌注损伤的系统综述和荟萃分析表明，甘露醇可降低 AKI 的发生率并延缓移植物功能，这种效果可能超出了甘露醇的利尿作用，因为在所评估的研究中未观察到尿量增加。该研究报告中的一项调查显示，全球约有三分之二的肾移植单位开具了甘露醇处方。在出现或预防颅内

高压的情况下，神经重症患者使用甘露醇也很常见；不过，有关此类使用的讨论超出了本综述的范围。

在液体超负荷的患者中，禁用甘露醇，因为甘露醇具有细胞外扩张效应，会使易感患者出现肺水肿。根据目前的证据，我们可以得出结论，其肾脏适应症应集中在肾移植手术上，因为肾移植手术有更广泛的证据。

副作用

尽管甘露醇不会直接干扰电解质生理机制，但它会抑制水转运，从而降低肾小管重吸收 Na 的能力，导致低钠血症。此外，Na 离子的远端输送增加也会导致 K 损失。由于血清渗透压随之升高，甘露醇会扩大血管内容量，从而进一步导致稀释性低钠血症。如果使用大剂量的甘露醇，由于 K 从细胞中移出，可能会出现高钾血症。

值得注意的是，由于肾血管收缩和肾小管毒性（一种称为渗透性肾病的病症），高累积剂量的甘露醇（每天大于200 克或累积剂量大于800 克）与 AKI 有关。在使用甘露醇期间，应经常监测血浆渗透压和渗透压差（即测量的血清渗透压与计算的血清渗透压之差），如果不能实现充分利尿或渗透压差升至每公斤55 mOsm 以上，则应停止治疗。

襻利尿剂

呋塞米是90%以上伴有液体超负荷的 AKI 病例的首选利尿剂。大量研究表明，使用襻利尿剂以达到更多的排尿量与改善预后有关，因为

它们还有助于减轻高钾血症和酸中毒的严重程度。虽然有些研究认为襻利尿剂会恶化 AKI 结果并增加死亡率，但这些研究很可能因为纳入了低血容量 AKI 病例而存在缺陷。事实上，许多随机研究都否定了这一观点。与之相反的误解是，有人描述了襻利尿剂的理论益处，如通过抑制 Na/K/2Cl 泵使亨利升支粗襻细胞处于“静息状态”这可能是一种预防 AKI 的疗法。遗憾的是，没有证据表明襻利尿剂能降低 AKI 患者的死亡率或加快肾功能恢复，尽管在液体超负荷的情况下使用襻利尿剂时，襻利尿剂可能会通过缓解肾脏充血而有助于 AKI 的恢复。需要更多的数据来证实这些发现。

作用机制

襻利尿剂作用于亨利襻的粗升支，阻断 NaK2Cl (NKCC-2) 从肾小管管腔向外的二次主动转运，产生伴随着利尿的利尿作用，水的损失大于钠的损失，从而产生低渗尿液。这主要是通过破坏肾髓质中的渗透压梯度来实现的，这种梯度降低了肾集合管依赖 ADH 的浓缩能力。襻利尿剂通过近端肾小管中的人体有机阴离子转运体 (h OAT) 系统的主动分泌到达肾小管管腔，并从那里转运到管腔的 NaK2Cl 受体。

用法与用量

关于推注或持续输注哪种策略更好，一直存在争议。在动物和人体模型中，襻利尿剂到达肾小管腔内受体的时间与利尿反应密切相关。连续输注可减少血浆呋塞米浓度峰值的变化，从而使血浆药物浓度保持

一致，利尿效果更可预测。从理论上讲，这可以减少利尿剂耐药性和副作用（失代偿血症和耳毒性）。

大多数针对失代偿性心力衰竭的研究表明，在全因死亡率、住院时间和电解质紊乱方面，持续输注和推注呋塞米没有区别，但在利尿效果方面，持续输注优于推注给药。在开始持续输注前，如果发现严重的少尿 AKI，建议在持续输注前进行呋塞米压力测试 (FST)，作为预测进行性 AKI 的功能测试，以免延误 RRT 的启动。根据之前的呋塞米暴露情况，该试验包括 1.0 或 1.5 mg/kg 的一次性剂量。预测 FST 后 2 小时内 AKI 进展的临界值是尿量少于 200 毫升 (100 毫升/小时)，灵敏度为 87.1%，特异度为 84.1%。2 小时的时间基于利尿作用的持续时间（理论上口服给药后 6 小时，静脉给药后 2 小时）。自 2013 年发布最初的试点研究以来，已有人对这一截止时间进行了回顾性和前瞻性验证。此外，这种初始静推负荷或“负荷剂量”可使持续输注的袢利尿剂立即达到峰值有效水平，这对严重充血性心力衰竭患者至关重要。

重症监护室中的呋塞米耐药性

重症监护病房中利尿剂耐药性的产生取决于利尿后钠潴留、肾小管分泌药物减少以及钠/盐感觉减弱。

远端和集合管对 Na⁺ 重吸收的增加抵消了亨勒回路对 Na⁺ 重吸收的阻碍。这种现象在慢性袢利尿剂治疗中更为常见，因为随着时间的推移，远端肾小管上皮细胞会肥大和增生。这个问题可以通过添加远端

肾小管利尿剂来解决(更多信息请参见第5节)。ICU 中利尿剂耐药性的另一个机制是低白蛋白血症,这会影晌呋塞米向近端肾小管管腔的输送,并影响药物疗效,因为血浆中95%的呋塞米与白蛋白结合。在静脉注射白蛋白的同时服用呋塞米可增加白蛋白给药后的尿量,但这种方法的使用还存在争议。最近一项包括13 项研究的荟萃分析显示,与单独使用呋塞米相比,联合使用白蛋白的呋塞米可使尿量增加31.45 ml/ 小时。基线血清白蛋白水平较低(2.5 g/dl)、 处方白蛋白输注剂量较高($>30\text{ g}$) 以及基线 $\text{Cr}>1.2\text{ mg/dl}$ 的患者的利尿效果更好。给药后12 小时内的效果更大。值得注意的是,不同研究之间存在高度异质性(没有研究显示血蛋白水平正常的患者可从中获益)。此外,已知低钠血症和低氯血症与利尿剂抵抗有关,因为氯调节对利尿剂敏感的肾小管钠转运体,而低钠会降低利尿剂的效果。高盐分溶液被认为是一种可能的治疗方案。在急性失代偿性心力衰竭患者中,同时使用高渗盐水和呋塞米比单独使用呋塞米更有效,因为它们能纠正低钠血症和低氯血症。在 Paterna 等人于2011 年进行的最大规模研究中,提出了在30 分钟内将150 毫升1.4%-4.6%(取决于 Na 浓度)的氯化钠与大剂量呋塞米结合使用的方法。

其它袪利尿剂

与呋塞米相比,托拉塞米和布美他尼的生物利用度更高,因此药代动力学特征更为有利,但它们在重症监护病房的使用并不常见。在这种情况下,由于口服利尿剂并不常用,因此两者的差异似乎并不那么重要(表2)。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。
。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/366104123221010110>