

## Leki moczopędne

### Diuretics

Katarzyna Korzeniowska, Anna Jabłecka

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

### Streszczenie

Leki moczopędne stanowią heterogenną grupę leków różniącą się między sobą budową chemiczną, siłą działania, punktem uchwytu w obrębie nefronu oraz profilem wywoływanych działań niepożądanych. Wyniki badań klinicznych potwierdzają ich wysoką skuteczność w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca czy przewlekłych chorobach nerek. (*Farm Współ 2008; 1: 136-146*)

Słowa kluczowe: leki moczopędne

### Summary

Diuretics are heterogenous group of drugs different in chemical structure, force and place of action and spectrum of adverse effects.

The results of clinical trials confirm that diuretics are very effective in therapy of hypertension, heart failure and renal insufficiency. (*Farm Współ 2008; 1: 136-146*)

Keywords: diuretics

### Wstęp

Grupę diuretyków tworzą leki, które przez bezpośrednie działanie na nerki zwiększają wydalanie sodu i wody z moczem.

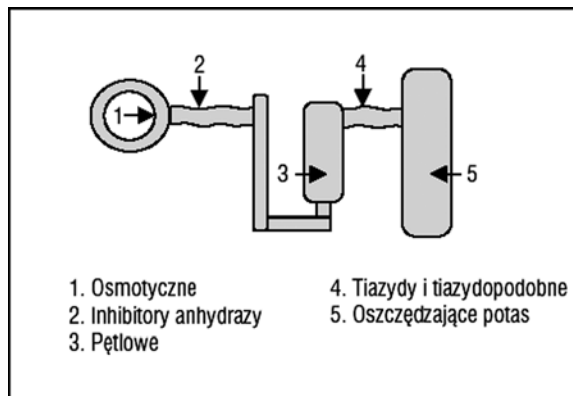
#### ➤ Podział diuretyków

Rodzaj i siła działania diuretyków uwarunkowana jest miejscem ich działania w nefronie.

Przyjmując punkt uchwytu jako kryterium podziału można wyróżnić:

- diuretyki działające w obrębie cewki bliższej (diuretyki osmotyczne i inhibitory anhidrazy węglanowej),
- diuretyki pętlowe,
- diuretyki działające w obrębie cewki dal-

szej (tiazdy i diuretyki oszczędzające potas [Rycina 1]).



Rycina 1. Miejsce działania diuretyków w nefronie

Tabela 1. Podział leków moczopędnych z uwzględnieniem ich siły działania sodopędnego

Działanie łagodne	Działanie umiarkowane	Działanie silne
diuretyki oszczędzające potas diuretyki osmotycznie czynne inhibitory anhidrazy węglanowej	tiazydy leki tiazydopodobne	diuretyki pętlowe

➤ Mechanizm działania

Mechanizm działania leków moczopędnych, z wyjątkiem diuretyków osmotycznych, polega na hamowaniu komórkowego transportu jonów sodowych i chlorkowych w poszczególnych częściach nefronu (Tabela 1).

Natomiast mechanizm działania hipotensyjnego diuretyków nie został jeszcze w pełni poznany. Działanie hipotensyjne leków moczopędnych ma charakter dwufazowy:

- okres początkowy to:
  - zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej,
  - zmniejszenie pojemności minutowej serca,
  - umiarkowany wzrost oporu obwodowego;
- okres przewlekły charakteryzuje:
  - normalizacja objętości krwi krążącej i pojemności minutowej serca,
  - obniżenie oporu obwodowego.

Prawdopodobnie obniżenie oporu obwodowego w czasie długotrwałego stosowania diuretyków spowodowane jest zmniejszeniem wrażliwości ścian naczyń na czynniki opresyjne. Inne doniesienia zwracają

uwagę na wpływ diuretyków na syntezę prostaglandyn oraz na wydzielanie substancji naczyniorozszerzających w obrębie śródbłonna naczyń.

### Inhibitory anhidrazy węglanowej

Są słabymi diuretykami (efektywność <5%) o budowie sulfonamidowej. Obecnie stosowane są przede wszystkim w celu hamowania anhidrazy węglanowej poza nerkami.

Przedstawicielem tej grupy jest **acetazolamid**, stosowany głównie w leczeniu jaskry.

Po podaniu doustnym działanie leku utrzymuje się od 8 do 12 h, a biologiczny okres półtrwania ( $t_{0,5}$ ) wynosi około 5 h. Lek wydalany jest z organizmu z moczem.

- Preparaty acetazolamidu:
    - APO-ACETAZOLAMIDE - tabl. 250 mg
    - DEFILTRAN - 10% krem
    - DIAMOX - tabl. 250 mg, kaps.ret. 500 mg, fiol. 500 mg
    - DIURAMID - tabl. 250 mg
- [4,5]

Tabela 2. Podstawowe grupy leków moczopędnych [1-3]

Tiazydy	bendroflumetiazyd chlorotiazyd hydroflumetiazyd hydrochlorotiazyd politiazyd trichlormetiazyd
Diuretyki tiazydopodobne	chlortalidon indapamid klopamid metolazon
Diuretyki pętlowe	bumetazon furosemid kwas etakrynowy torasemid
Diuretyki oszczędzające potas	amiloryd eplerenon spironolakton triamteren
Diuretyki o innych mechanizmach działania	acetazolamid mannitol

## Tiazydy i leki tiazydopodobne

Działają w końcowym, korowym odcinku części wstępującej pętli nefronu oraz w początkowej części kanalikula dalszego. Hamują wchłanianie zwrotne jonu chlorkowego, co prowadzi do zatrzymywania w kanaliku sodu i wody. Stosowane w dużych dawkach dodatkowo słabo hamują anhidrazę węglanową. Są diuretykami o umiarkowanej efektywności – do 15%.

**Indapamid** (diuretyk tiazydopodobny) jest lekiem o złożonym mechanizmie działania. Efekt hipotensyjny wyraża się przez działanie moczopędne i wazodilatacyjne, które w konsekwencji prowadzą do obniżenia oporu obwodowego. Dodatkowym atutem indapamidu jest jego zdolność do hamowania agregacji płytek krwi i wydłużania proliferacji komórek mięśni gładkich w hodowli *in vitro*. Sugeruje się, że ta właściwość może hamować niekorzystny proces przebudowy naczyń krwionośnych i mięśnia sercowego spowodowany długotrwałym nadciśnieniem tętniczym. Korzystny wpływ indapamidu na układ sercowo-naczyniowy wyraża się jego redukcją wytwarzania wolnych rodników, dzięki czemu może obniżać ryzyko uszkodzenia śródbłonna naczyniowego

Tiazydy stosowane są w następujących stanach chorobowych:

- przewlekła zastoinowa niewydolność serca z towarzyszącymi objawami retencji płynów
- nadciśnienie tętnicze samoistne o charakterze łagodnym bądź umiarkowanym, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym z współistniejącą niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek we wczesnych stadiach

- nadciśnienie występujące u osób otyłych oraz nadciśnienie tętnicze odporne na leczenie, w których to przypadkach tiazidy stanowią ważny element terapii skojarzonej
- przewlekła choroba nerek w stadium ich upośledzonej wydolności, wówczas gdy stwierdza się objawy retencji sodu i wody, czyli nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki obwodowe; cechy zastojów w krążeniu płucnym

Należy pamiętać o braku skuteczności tiazydów u chorych z upośledzoną filtracją kłębuszkową (GFR poniżej 30 ml/ min).

- zdekompensowana marskość wątroby przebiegająca z wodobrzuszem i obrzękami, w której tiazidy (bądź diuretyki pętlowe) stosuje się w skojarzeniu z diuretykami oszczędzającymi potas
- innych: kamica nerkowa z hiperkalciurią nerkową, osteoporoza, moczówka prosta

Diuretyki tiazydopodobne stosowane są w następujących stanach chorobowych:

- chlortalidon, u chorych z obrzękami w przebiegu przewlekłej niewydolności serca, marskości wątroby lub też przewlekłej choroby nerek
- indapamid - nadciśnienie tętnicze samoistne łagodne lub umiarkowane w monoterapii jak również w leczeniu skojarzonym
- klopamid - nadciśnienie tętnicze (również w leczeniu skojarzonym) obrzęk idiopatyczny oraz obrzęki w niewydolności serca, nerek, wątroby [3,6,7].

- Przykłady preparatów tiazydów i leków tiazydopodobnych:

### Hydrochlorotiazyd

Tabela 3. Okresy półtrwania ( $t_{0,5}$ ) najczęściej stosowanych tiazydów i leków tiazydopodobnych

chlortiazyd	1,5 h
chlortalidon	44 h
hydrochlorotiazyd	4-5 h
indapamid	16 – 20 h
klopamid	6 h

Tabela 4. Czas działania moczopędno najczęściej stosowanych tiazydów i leków tiazydopodobnych

chlortiazyd	6 - 12 h
chlortalidon	24 - 72 h
hydrochlorotiazyd	6 – 12 h
indapamid	24 h
klopamid	24 h

- Preparaty proste:
  - DISALUNIL - tabl. 25 mg
  - DIU-MELUSIN - tabl. 25 mg
  - ESIDREX - tabl. 25 mg
  - ESIDRIX - tabl. 25 mg
  - HYDROCHLOROTHIAZIDUM - tabl. 12,5 mg i 25 mg
  - HYDRODIURIL - tabl. 25 mg i 50 mg
  - MICROZIDE - kaps. 12,5 mg
- Preparaty złożone:
  - *hydrochlorotiazyd i amiloryd*
    - TIALORID MITTE - tabl. 25 mg hydrochlorotiazdu i 2,5 mg amilorydu
    - TIALORID - tabl. 50 mg hydrochlorotiazdu i 5 mg amilorydu
  - *hydrochlorotiazyd i benazepryl*
    - LOTENSIN HCT - tabl. powł. 6,25 mg hydrochlorotiazazydu i 5 mg benazeprylu
    - LOTENSIN HCT - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 10 mg benazeprylu
    - LOTENSIN HCT - tabl. powł. 25 mg hydrochlorotiazazydu i 20 mg benazeprylu
  - *hydrochlorotiazyd i cilazapryl*
    - INHIBACE PLUS - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 5mg cilazarylu
  - *hydrochlorotiazyd i chinapryl*
    - ACCUZIDE - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 10 mg chinaprylu
    - ACCUZIDE 20 - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 20 mg chinaprylu
  - *hydrochlorotiazyd i enalapryl*
    - ENAP H - tabl. 25 mg hydrochlorotiazazydu i 10 mg enalaprylu
  - *hydrochlorotiazyd i meksypryl*
    - CARDIOTENSIN PLUS 7,5 - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 7,5 mg meksyprylu
    - CARDIOTENSIN PLUS 15 - tabl. powł. 25mg hydrochlorotiazazydu i 15 mg meksyprylu
  - *hydrochlorotiazyd i losartan*
    - LORISTA H - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 50 mg losartanu
  - *hydrochlorotiazyd i ramipryl*
    - RAMICOR 2,5 COMB - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 2,5 mg ramiprylu
    - RAMICOR 5 COMB - tabl. powł. 25 mg hydrochlorotiazazydu i 5 mg ramiprylu
  - *hydrochlorotiazyd i spironolakton*
    - SPIRONOTHIAZID - tabl. 50 mg hydrochlorotiazazydu i 50 mg spironolaktonu

- *hydrochlorotiazyd i triamteren*
  - DYAZIDE - 25 mg hydrochlorotiazazydu i 50 mg triamterenu
- *hydrochlorotiazyd i walsartan*
  - CO-DIOVAN - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 80 mg walsartanu
  - CO-DIOVAN - tabl. powł. 12,5 mg hydrochlorotiazazydu i 160 mg walsartanu
  - CO-DIOVAN - tabl. powł. 25 mg hydrochlorotiazazydu i 160 mg walsartanu

### **Indapamid**

- Preparaty proste:
  - APO-INDAP - tabl. powł. 2,5 mg
  - ARIFON - tabl. powł. 2,5 mg
  - DIURESIN SR - tabl. o przedł. uwalnianiu 1,5 mg
  - FLUDAPAMID - tabl. powł. 2,5 mg
  - FLUDEX - tabl. powł. 1,5 mg i 2,5 mg
  - INDAPEN - tabl. powł. 2,5 mg
  - INDAPRES - tabl. powł. 1,25 mg i 2,5 mg
  - INDAPSAN - tabl. powł. 2,5 mg
  - INDIX SR - tabl. o przedł. uwalnianiu 1,5 mg
  - IPRES - tabl. o przedł. uwalnianiu 1,5 mg
  - RAWEL SR - tabl. o przedł. uwalnianiu 1,5 mg
  - TERTENSIF - tabl. powł. 1,5 mg
- Preparaty złożone:
  - *indapamid i peryndopryl*
    - NOLIPREL tabl.: 0,625mg indapamidu i 2 mg peryndoprylu

### **Klopamid**

- Preparaty proste:
  - CLOPAMID – tabl. 20 mg
- Preparaty złożone:
  - *klopamid, rezerpina i dihydroergokrystyna*
    - NORMATENS - draż. 0,005 g klopamidu, 0,1 mg rezerpiny, 0,5 mg dihydroergokrystyny [5,8-10]

## **Diuretyki pętlowe**

Hamują resorpcję zwrotną jonu chlorkowego we wstępującym odcinku pętli nefronu i wtórnie wchłanianie jonu sodu.

Są to leki moczopędne o maksymalnej efektywności dochodzącej nawet do 25-30%.

Gwałtowny wzrost diurezy może być powodem zaburzeń hemodynamiki. Diuretyki pętlowe wywołują dodatkowe, korzystne działanie pozanerkowe, polega-

Tabela 5. Okres półtrwania ( $t_{0,5}$ ) najczęściej stosowanych diuretyków pętlowych

furosemid	1 h (w przewlekłej niewydolności nerek – 13 h)
torasemid	3-4 h

Tabela 6. Czas działania moczopędnego najczęściej stosowanych diuretyków pętlowych

furosemid	6-8 h
torasemid	6-8 h

jące na wzroście pojemności żyłnej, co np. w leczeniu obrzęku płuc powoduje poprawę kliniczną jeszcze przed wystąpieniem efektu moczopędnego. Ponadto diuretyki pętlowe indukują syntezę prostaglandyn w nerkach, w efekcie następuje wzrost GFR i zwiększenie efektu moczopędnego.

Diuretyki pętlowe stosowane są w następujących stanach chorobowych:

- furosemid – stany nagłe, w których niezbędne jest szybkie zmniejszenie objętości płynów krążących (np. ostra niewydolność lewokomorowa, przełom nadciśnieniowy), nadciśnienie tętnicze u pacjentów ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową (większe dawki)
- kwas etakrynowy – obrzęki (zwłaszcza nieustępujące pod wpływem innych diuretyków, np. obrzęki związane z niewydolnością krążenia, marskością wątroby, zespołem nerczycowym), wodobrzusze związane z procesem nowotworowym, obrzęki idiopatyczne i limfatyczne, obrzęk płuc
- torasemid – nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, marskość wątroby, ostra i przewlekła niewydolność nerek [3,6,7]

#### ▪ Przykłady preparatów diuretyków pętlowych:

##### **Furosemid**

- Preparaty proste:  
DIURIX - tabl. 40 mg; amp. 20 mg/2 ml  
DURAFURID - tabl. 40 mg; amp. 20 mg/2 ml  
FURO-BASAN - tabl. 40 mg,  
FURO-PUREN - tabl. 40 mg,  
FURORESE - tabl. 40 mg, 125 mg, 250 mg i 500 mg;  
kaps. retard - 30 mg, 60 mg i 120 mg  
amp. 20 mg/2 ml, 40 mg/4 ml, 250 mg/25 ml  
FUROSEMIDE RENAUDIN - amp. 20 mg/2 ml  
FUROSEMIDE RPG - tabl. podzielne 20 mg i 40 mg, amp. 20 mg/2 ml  
FUROSEMIDUM - tabl. 40 mg, amp. 20 mg/2 ml

FUSID - tabl. 40 mg i 500 mg, amp. 20 mg/2 ml  
IMPUGAN - tabl. 40 mg  
LASILIX - 40 mg, amp. 20 mg/2 ml,  
LASILIX FAIBLE - tabl. 20 mg  
LASILIX RETARD - kaps. o przedł. działaniu 60 mg  
LASILIX SPECIAL - tabl. podzielne 250 mg, amp. 250 mg/25 ml  
LASIX - tabl. 40 mg i 500 mg; kaps. o przedł. działaniu 30 mg,

amp. 20 mg/2 ml, 40 mg/4 ml, 250 mg/25 ml

ODEMASE - tabl. 40 mg  
OEDAMEX - tabl. 40 mg; amp. 20 mg/2 ml

#### ➤ Preparaty złożone

##### - *furosemid i spironolakton*

FOROSPIR - tabl. 20 g furosemidu i 50 mg spironolaktonu

LASILAKTON - tabl. powł. 20 mg furosemidu i 50 mg spironolaktonu

- tabl. powł. 20 mg furosemidu i 100 mg spironolaktonu

SPIRO COMP. - RATIOPHARM - tabl. powł. 20 mg furosemidu i 50 mg spironolaktonu

SPIRO COMP. - RATIOPHARM FORTE - tabl. powł. 20 mg furosemidu i 100 mg spironolaktonu

SPIRO-TABLINEN - tabl. 20 mg furosemidu i 50 mg spironolaktonu

- tabl. 20 mg furosemidu i 100 mg spironolaktonu

##### - *furosemid i triamteren*

HYDROTRIX – kaps. retard 15 mg furosemidu i 25 g triamterenu

HYDROTRIX FORTE - kaps. retard 30 mg furosemidu i 50 g triamterenu

##### **Kwas etakrynowy:**

#### ➤ Preparaty proste:

EDECIN - tabl. 25 mg i 50 mg; fiol. 50 mg substancji

HYDROMEDIN - fiol. 50 mg substancji

**Torasemid:**

- Preparaty proste:
  - DEMADEX - tabl. 5 mg, 10 mg, 20 mg i 100 mg, amp. 10 mg/1 ml
  - DIUVER - tabl. powł. 5 mg i 10 mg
  - TOREM - tabl. 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 200 mg - amp. 10 mg/2 ml, 20 mg/4 ml, 200 mg/20 ml
  - TRIFAS COR - tabl. 5 mg
  - TRIFAS - tabl. 10 mg i 200 mg, - amp. 10 mg/2 ml, 20 mg/ 4 ml, 200 mg/ 20 ml
- UNAT - tabl. 5 mg, 10 mg i 200 mg, - amp. 10 mg/2 ml, 20 mg/ 4 ml, 200 mg/ 20 ml [5,8-10]

**Diuretyki oszczędzające potas**

Leki moczopędne zwiększające wydalanie moczu bez strat potasu wykazują małą efektywność (około 2%). Miejscem ich działania jest cewka zbiorcza.

Diuretyki oszczędzające potas stosowane są w następujących stanach chorobowych:

- amiloryd - nadciśnienie tętnicze oraz obrzęki pochodzenia sercowego i wątrobowego
- eplerenon - nadciśnienie tętnicze (szczególnie u pacjentów po przebytych zawale serca), w leczeniu skojarzonym z  $\beta$ -adrenolitykami w celu zmniejszenia ryzyka umieralności i chorobowości z przyczyn sercowo-naczyniowych u chorych w stanie stabilnym z zaburzeniem czynności lewej komory serca (LVEF = <40%) oraz klinicznymi objawami niewydolności serca po przebytych niedawno zawale serca
- spironolakton - hiperaldosteronizm pierwotny i wtórny, obrzęki pochodzenia sercowego, wątrobowego, nerkowego oraz idiopatyczne, nadciśnienie tętnicze (leczenie skojarzone) oraz miastenia (leczenie uzupełniające)
- triamteren - obrzęki pochodzenia sercowego, wątrobowego i nerkowego oraz nadciśnienie tętnicze [3,6,7].

- Przykłady preparatów diuretyków oszczędzających potas:

**Amiloryd**

- Preparaty proste:
  - MIDAMOR - tabl. 5 mg
  - MODAMIDE - tabl. 5 mg
- Preparaty złożone
  - *amiloryd i bendroflumetiazyd*
    - TENSOFLUX - tabl. 5 mg amilorydu i 2,5 bendroflumetiazynu
  - *amiloryd i hydrochlorotiazyd*
    - TIALORID MITTE - tabl. 25 mg hydrochlorotiazdu i 2,5 mg amilorydu
    - TIALORID - tabl. 50 mg hydrochlorotiazdu i 5 mg amilorydu
  - *amiloryd i trychlormetiazyd*
    - ESMALORID - tabl. 2 mg amilorydu i 2 mg trychlormetiazynu

**Eplerenon**

- Preparaty proste:
  - INSPIRA - tabl. powł. 25 mg, 50 mg

**Spironolakton**

- Preparaty proste:
  - ALDACTONE - amp. 0,02 g/ml
  - AQUAREDUCT - tabl. 50 mg i 100 mg
  - DURASPIRON - tabl. 50 mg i 100 mg
  - OSYROL - draż. 50 mg i 100 mg
  - POLSPIRON - tabl. 25 mg
  - PRACTON - tabl. powł. 50 mg i 75 mg
  - SPIRIDON - tabl. 25 mg
  - SPIRONOL - tabl. 25 mg, tabl. powł. 100 mg
  - SPIRONOLACTON - tabl. 25 mg
  - SPIRONONE - tabl. 75 mg
  - VEROSPIRON - tabl. 25 mg, kaps. 50 mg i 100 mg
  - XENALON - tabl. powł. 50 mg i 100 mg
- Preparaty złożone:
  - *spironolakton i furosemid*

Tabela 7. Okres półtrwania ( $t_{0,5}$ ) najczęściej stosowanych diuretyków oszczędzających potas

amiloryd	6-9 h
triamteren	2 h

Tabela 8. Czas działania moczopędnego najczęściej stosowanych diuretyków oszczędzających potas

amiloryd	24 h
triamteren	6-8 h

FOROSPIR - tabl. 50 mg spironolaktonu i 20 g furosemidu

LASILAKTON - tabl. powł. 50 mg spironolaktonu i 20 mg furosemidu

- tabl. powł. 100 mg spironolaktonu i 20 mg furosemidu

SPIRO COMP. - RATIOPHARM - tabl. powł. 50 mg spironolaktonu i 20 mg furosemidu

SPIRO COMP. - RATIOPHARM FORTE - tabl. powł. 100 mg spironolaktonu i 20 mg furosemidu

SPIRO-TABLINEN - tabl. 50 mg spironolaktonu i 20 mg furosemidu

- tabl. 100 mg spironolaktonu i 20 mg furosemidu

- *spironolakton i hydrochlorotiazyd*

SPIRONOTHIAZID - tabl. 50 mg spironolaktonu i 50 mg hydrochlorotiazidu

### **Triamteren**

➤ Preparaty złożone:

- *triamteren i cyklotiazyd*

CYCLOTERIAM - tabl. podzielne 150 mg triamterenu i 3 mg cyklotiazidu

- *triamteren i furosemid*

HYDROTRIX - kaps. retard 25 g triamterenu i 15 mg furosemidu

HYDROTRIX FORTE - kaps. retard 50 g triamterenu i 30 mg furosemidu

- *triamteren i hydrochlorotiazyd*

DYAZIDE - tabl. 50 mg triamterenu i 25 mg hydrochlorotiazidu

JENATEREN COMP - tabl. powł. 50 mg triamterenu i 25 mg hydrochlorotiazidu

PRESTOLE - kaps. 50 mg triamterenu i 25 mg hydrochlorotiazidu

- *triamteren i metyklotiazyd*

ISOBAR - tabl. podzielne 150 mg triamterenu i 5 mg metyklotiazidu

[5,8-10]

## **Diuretyki osmotyczne**

Przedstawicielem tej grupy diuretyków jest Mannitol, który działa przez zwiększenie ciśnienia osmotycznego w płynie zewnątrzkomórkowym i przemieszczanie wody z wnętrza komórek do płynu śródmiąższowego i osocza. Zwiększa wydalanie sodu i chlorków. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za zmniejszenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego i wewnątrz gałki ocznej. Lek nie przenika przez barierę

krw-mózg ani do gałki ocznej. Podany *i.v.* jest szybko wydany przez nerki.

Wskazania do zastosowania manniolu to:

- wywołanie diurezy w ostrej odwracalnej niewydolności nerek
- diureza wymuszona – nasilenie wydalania toksyn przez nerki w ostrych zatruciach
- redukcja ciśnienia wewnątrzczaszkowego i leczenie obrzęku mózgu
- redukcja ciśnienia wewnątrzgałkowego
- w leczeniu zaparć
- przygotowanie do zabiegów diagnostycznych na jelicie grubym

▪ Przykłady preparatów manniolu:

➤ Preparaty proste:

MANNITOL - amp. 0,2 g/ml

➤ Preparaty złożone:

- *mannitol i sorbitol*

PURISOLE SM DILUTED - 1000 ml zawiera 5,4 g manniolu i 27 g sorbitolu

- *mannitol i karbameru*

LACRYVISIC - żel do oczu - 1g zawiera 50 mg manniolu i 3 mg karbameru [5,8-10]

## **Roślinne leki moczopędne**

W wielu surowcach roślinnych znajdują się substancje, które nasilając przesączanie kłębkowe zwiększają ilość wydalanego moczu. Leki te stosowane są również w profilaktyce kamicy nerkowej. Należą do nich:

- liść brzozy (*folium Betulae*)
- liść pokrzywy (*folium Urticae*)
- owoc pietruszki (*fructus Petroselinii*)
- kłącze perzu (*rhizoma Agropyri*)
- ziele skrzypu (*herba Equiseti*)
- liść mącznicy (*folium Uvae ursi*)
- korzeń wilżyny (*radix Ononoidis*)
- ziele rdestu ptasiego (*herba Polygoni avicularis*)
- korzeń lubczyka (*radix Levistici*)
- korzeń podróżnika (*radix Cinchorii*)
- ziele nawłoci (*herba Solidaginis*) [4,5]

## Działania niepożądane leków moczopędnych

Ta różnorodna grupa leków, która głęboko ingeruje w homeostazę ustrojową, dlatego ich niekontrolowane stosowanie może być przyczyną poważnych zaburzeń: gospodarki wodno-elektrolitowej, równowagi kwasowo-zasadowej, przemiany węglowodanowej, lipidowej, purynowej, układu hormonalnego, układu krwiotwórczego, układu krzepnięcia krwi, układu immunologicznego a także narządu słuchu. Większość powikłań polekowych pojawiających się podczas terapii lekami moczopędnymi jest następstwem wewnętrznej farmakodynamicznej aktywności diuretyku i jest proporcjonalna do dawki i czasu leczenia.

Najczęściej obserwowanym zaburzeniem towarzyszącym stosowaniu diuretyków są: **zaburzenia elektrolitowe**. Przewlekłe stosowanie leków moczopędnych może powodować:

- **hipokaliemię** - obniżenie stężenia potasu poniżej 3,5 mmol/L jest jednym z najistotniejszych (7,2–8,5% pacjentów) klinicznie powikłań ujawniających się podczas stosowania diuretyków pętlowych oraz tiazydowych, wynika z mechanizmu działania wymienionych grup diuretyków, a jego nasilenie jest proporcjonalne do dawki i czasu leczenia. W celu zapobiegania hipokaliemii, obok ograniczenia sodu w diecie, stosuje się diuretyki oszczędzające potas, kojarzy się diuretyki pętlowe i tiazydowe z inhibitorami ACE lub z antagonistami receptora dla angiotensyny II, a także zaleca dietę bogatopotasową oraz suplementację potasu i magnezu w postaci preparatów doustnych.
- **hiperkaliemię** - stężenie potasu w osoczu przekraczające 5,5 mmol/l stwierdza się u około 8–10% pacjentów hospitalizowanych leczonych diuretykami oszczędzającymi potas, a czynnikiem predysponującym do jego wystąpienia jest upośledzona czynność wydalnicza nerek, cukrzyca, niewydolność nerek oraz terapia innymi lekami zwiększającymi kaliemię. Kojarzenie diuretyków oszczędzających potas z inhibitorami ACE, sartanami, preparatami potasu,  $\beta$ -adrenolitykami oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi powoduje, iż hiperkaliemia staje się istotnym problemem klinicznym.
- **hiponatremię** - obniżonego poziomu sodu w surowicy krwi poniżej 135 mmol/l jest powikłaniem stosunkowo częstym, zazwyczaj łagodnym i prze-

biegającym bezobjawowo. Czynnikiem ryzyka ciężkiej hiponatremii są: podeszły wiek, płeć żeńska, skojarzone leczenie dwoma diuretykami, współistnienie niewydolności serca, marskości wątroby oraz przewlekłe nefropatie cewkowo-śródmiąższowe. Hipernatremia jest powikłaniem po leczeniu mannitolem i wynika z diurezy wodnej wywołanej przez lek, a szczególnie często obserwowana jest ona na oddziałach neurologicznych i neurochirurgicznych, gdzie z powodu zaburzeń świadomości chorzy nie są w stanie uzupełnić niedoboru wody.

- **hiperkalcemię** - zwiększenie poziomu wapnia w surowicy powyżej 2,65 mmol/l może wystąpić w czasie leczenia diuretykami tiazydowymi, których istota efektu hipotensyjnego polega na natriuretycznym działaniu w obrębie cewki dystalnej, co wiąże się ze zmniejszeniem o 25–40% wydalania wapnia z moczem. Ryzyko hiperkalcemii wzrasta u osób przyjmujących preparaty wapnia i witaminy D (pacjenci poddani profilaktyce lub leczeniu osteoporozy) oraz u pacjentów unieruchomionych.
- **hipomagnezemię**, która pojawia się podczas długotrwałego stosowania diuretyków tiazydowych i pętlowych i może być przyczyną problemów w korekcji hipokaliemii.

Zaburzenia elektrolitowe w śródcłonce są powodem znacznego upośledzenia słuchu u dużej ilości chorych leczonych dożylnymi wlewami furosemidu. Powikłanie to występuje aż u 66% leczonych szybkim wlewem tego leku (szybkość wlewu 25 mg/min). Przy podawaniu leku z mniejszą szybkością – 15 mg/min częstość i nasilenie upośledzenia słuchu znacznie spadają natomiast stosowanie dawki mniejszej niż 4 mg/min pozwala uniknąć skutków potencjalnej ototoksyczności leku. W piśmiennictwie opisane zostały jednak przypadki nieodwracalnych zmian ototoksycznych, przede wszystkim u pacjentów z bardzo niskimi wartościami przesączania kłębuszkowego. Działanie ototoksyczne pojawić się może również podczas stosowania kwasu etakrynowego.

Do występowania **hipotonii** szczególnie predysponowani są pacjenci w podeszłym wieku. Sugerowanym bardzo prostym, sposobem klinicznej kontroli leczenia diuretycznego jest codzienne kontrola wagi pacjenta. Aby zmniejszyć ryzyko powikłań spadek masy ciała nie powinien przekraczać 0,5 kg/d. Konsekwencje hipotonii i hipowolemii po lekach moczopędnych są



szczególnie niebezpieczne u chorych z miażdżycą tętnic mózgowych (udar mózgu, TIA), pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (i jej zaostrzeniami), z marskością wątroby (zespół wątrobowo-nerkowy) oraz zespołem nerczycowym (zakrzepy, ostra niewydolność nerek). Ponadto hipotonia wywołuje bóle i zawroty głowy, które mogą stanowić przyczynę urazów mechanicznych.

Pogląd, że diuretyki posiadają niekorzystny wpływ metaboliczny jest rezultatem wyników badań, w których stosowano duże dawki tiazydów. Obecnie uważa się, że małe dawki diuretyków mogą wywierać jedynie niewielki wpływ metaboliczny.

**Zaburzenia gospodarki węglowodanowej** – objawy nietolerancji węglowodanów, wywołanie jawnej cukrzycy, utrudniona kontrola glikemii – mogą pojawić się w przebiegu stosowania diuretyków tiazydowych i pętlowych. Zmniejszenie objętości krwi redukuje przepływ krwi przez mięśnie szkieletowe, co powoduje zwiększenie odległości, jaką musi pokonać insulina ze światła naczyń do błony komórkowej miocytów. Innymi mechanizmami, poprzez które leki moczopędne prowadzą do zaburzeń metabolizmu węglowodanów są: zwiększenie glukoneogenezy, hamowanie wydzielania insuliny i pobudzenie układu współczulnego. Ryzyko wystąpienia cukrzycy jest wprost proporcjonalne do stosowanej dawki leku moczopędnego. Zmniejsza się ono przy stosowaniu skojarzonego leczenia z diuretykiem oszczędzającym potas, a zwiększa przy jednoczesnym stosowaniu diuretyku z  $\beta$ -adrenolitykiem. Należy zwrócić szczególną uwagę na zapobieganie hipokaliemii, gdyż prawidłowe stężenie potasu jest niezbędne do uwalniania insuliny z komórek wysp trzustki w odpowiedzi na bodziec pokarmowy.

**Zaburzenia gospodarki lipidowej** obserwowane są w pierwszych tygodniach leczenia dużymi dawkami tiazydów i diuretykami pętlowymi - wzrasta stężenia cholesterolu frakcji LDL oraz VLDL. W trakcie przewlekłej terapii w większości przypadków parametry gospodarki lipidowej wracają do wartości wyjściowych. Przyczyna hiperlipidemii u pacjentów leczonych diuretykami nie jest do końca poznana. W patogenezie tych zmian uczestniczą prawdopodobnie takie czynniki jak: hipokaliemia, zaburzenia gospodarki hormonalnej oraz insulinooporność.

Szacuje się, że częstość **hiperurykemii** u pacjentów leczonych diuretykami tiazydowymi i pętlowymi wzrasta o 25-30%. Ten zależny od dawki leku efekt

jest związany z hipowolemią nasilającą wchłanianie zwrotne kwasu moczowego. W nadciśnieniu tętniczym istnieje zależność między wywołanym przez diuretyk zwiększeniem stężenia kwasu moczowego, a ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

Leki moczopędne mogą wywierać także **efekt nefrotoksyczny**. Mogą być przyczyną ostrej niewydolności nerek w mechanizmie ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek lub w mechanizmie przednerkowym (hipowolemia i hipotonia). Ryzyko nefrotoksyczności wzrasta przy jednoczesnym stosowaniu diuretyków z cefalosporynami I i II generacji lub aminoglikozydami.

Diuretyki poprzez zbyt gwałtowną diurezę mogą być przyczyną hipowolemii, zmniejszenia ukrwienia nerek i filtracji kłębuszkowej, co wywołuje **zaburzenia hormonalne** w postaci pobudzenia układu współczulnego, aktywacji układu RAA, zwiększenia wydzielania wazopresyny.

W następstwie stosowania diuretyków może wystąpić również impotencja oraz inne zaburzenia seksualne.

Zaburzenia hormonalne szczególnie wyrażone są u pacjentów leczonych antagonistami aldosteronu. Spironolakton stosowany u mężczyzn jest przyczyną ginekomastii i impotencji, natomiast u kobiet prowadzi do zaburzeń miesiączkowania.

Diuretyki mogą również zaburzać **równowagę kwasowo-zasadową**. Inhibitory anhidrazy węglanowej oraz inhibitory kanałów sodowych (amiloryd, traitemren) oraz spironolakton mogą być przyczyną kwasicy metabolicznej, podczas gdy tiazydy i diuretyki pętlowe mogą wywołać zasadowicę metaboliczną (hipokaliemiczną).

Z innych objawów towarzyszących terapii lekami moczopędnymi wymienić należy:

- przemijające zaburzenia żołądkowo-jelitowe,
- reakcje alergiczne,
- zaburzenia hematologiczne (leukopenia, trombocytopenia),
- wzmożoną krzepliwość krwi oraz uszkodzenie wątroby i nerek.

Przytoczone działania niepożądane diuretyków sugerują, że ich stosowania wymaga monitorowania zarówno klinicznego, jak i laboratoryjnego [9-15].

## Interakcje leków moczopędnych stosowanych jednocześnie z innymi lekami

Stosowanie równoczesne diuretyków z innymi lekami może być powodem wystąpienia ważnych klinicznie interakcji w fazie farmakodynamicznej i farmaceutycznej.

- Przykłady interakcji leków moczopędnych:

### diuretyki tiazydowe

- z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) – osłabienie działania moczopędnego
- z glikozydami naparstnicy – u pacjentów z niskim poziomem potasu istnieje możliwość wystąpienia toksycznych objawów naparstnicy
- z lekami przeciwcukrzycowymi – osłabienie działania tych leków
- z doustnymi lekami przeciwkrzepliwymi – zwiększenie ryzyka krwawień
- z lekami uspakajającymi, środkami znieczulającymi, alkoholem – możliwość wystąpienia hipotonii
- z niektórymi lekami przeciwartmicyznymi (amiodaron, bretylium, chinidyna i jej pochodne, dizopiramid, sotalol) – u chorych z niskim stężeniem potasu w surowicy istnieje ryzyko wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca
- z innymi lekami powodującymi hipokaliemię (amfoterycyna B, kortykosteroidy podawane ogólnie, leki przeczyszczające osmotycznie czynne) – zwiększone ryzyko hipokaliemii

### diuretyki pętlowe

- z antybiotykami aminoglikozydowymi - nasilenie działania nefro- i ototoksycznego antybiotyków
- z cefalosporynami – nasilenie nefrotoksyczności antybiotyków
- z solami litu – nasilenie toksyczności litu
- z glikozydami naparstnicy – nasilenie toksyczności glikozydów
- z NLPZ - osłabienie działania moczopędnego
- z diuretykami tiazydowymi i oszczędzającymi

potas, acetazolamidem – wzmocnienie działania moczopędnego

- z glikokortykosteroidami i lekami przeczyszczającymi – zwiększenie ryzyka hipokaliemii
- z lekami przeciwcukrzycowymi i aminami katecholowymi – osłabienie działania tych leków

### diuretyki oszczędzające potas

- z lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas, lekami zawierającymi potas, inhibitorami konwertazy – nasilone ryzyko wystąpienia hiperkalemii
- z innymi lekami hipotensyjnymi – nasilenie działania tych leków
- z solami litu – wzrost ryzyka wystąpienia działań toksycznych litu
- z NLPZ – ryzyko wystąpienia ostrej niewydolności nerek

### mannitol

- unikać podawania jednocześnie z krwią - aglutynacja krwinek. Gdy konieczne jest jednoczesne podawanie krwi, należy dodać co najmniej 20 mEq sodu do 1 litra mannitolu
- do roztworu mannitolu nie należy dodawać KCl, innych elektrolitów ani leków.

Leki moczopędne, dzięki udokumentowanej w licznych badaniach klinicznych skuteczności terapeutycznej, są powszechnie stosowane w farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, niewydolności serca czy przewlekłych chorobach nerek. Stosując je u pacjentów należy zawsze pamiętać, że ingerują one w homeostazę ustrojową, przez co ich niewłaściwe stosowanie może być powodem wielu poważnych działań niepożądanych oraz groźnych interakcji [3,16,17].

Adres do korespondencji:

Katarzyna Korzeniowska  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedra Kardiologii, Uniwersytet Medyczny  
im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Długa 1/2, 81-848 Poznań  
Tel.: +48 22 627 39 86  
E-mail: redakcja@akademiamedycyny.pl

**Piśmiennictwo**

1. Konderski R, Grajewska M, Manitius J. Leki moczopędne - budowa i właściwości farmakokinetyczne oraz farmakodynamiczne. Nadciśnienie tętnicze 2007; Suplement C.
2. Sulikowska B, Czysz M, Manitius J. Mechanizm działania leków moczopędnych. Nadciśnienie tętnicze 2007, Suplement C.
3. Manitius J, Tykarski A. (red.). Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. Gdańsk - Via Media Group; 2006.
4. Kostowski W, Herman ZS. Farmakologia - podstawy farmakoterapii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2007.
5. Podlewscy K i A. Leki współczesnej terapii – Encyklopedia dla lekarzy i farmaceutów 2009. Wyd. XIX. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2008.
6. Jelińska A, Pawełczyk E, Zając M. Chemia leków dla studentów farmacji i farmaceutów. Poznań: Wydawnictwo Naukowe Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego; 2006.
7. Brzezińska U, Tykarski A. Diuretyki w leczeniu hipotensyjnym- nowe doniesienia, stare wątpliwości. Czas na rozsądny wybór? Nadciśnienie tętnicze 2005; 9(6): 474-88.
8. <http://www.mp.pl/leki/index.php>
9. <http://www.doz.pl/leki/>
10. <http://www.leki.med.pl/>
11. Janiec W. Kompendium farmakologii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.
12. Korbut R. Farmakologia po prostu. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2007. wyd. 1.
13. Opolski G. (red.) Kardiologia. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 2005.
14. Tykarski A. Diuretyki w terapii hipotensyjnej- czy historia zatoczyła koło? Nadciśnienie tętnicze 2003. 7(3): 129-37.
15. Kokot F. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2001.
16. Więcek A (red.), Kokot F (red.). Postępy w nefrologii i nadciśnieniu tętniczym. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2007.
17. Januszewicz A, Prejbisz A. Nadciśnienie tętnicze. Vademecum lekarza praktyka. Lublin: Czelej; 2007.
18. Stróżecki P, Brymora A, Manitius J. Działania niepożądane, przeciwwskazania, interakcje. Nadciśnienie tętnicze 2007, Suplement C.
19. Kostka-Trąbka E, Woron J. Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wyd. 1. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2006.