



Cykl „Farmakoterapia” koordynowany przez prof. dr. hab. med. Marka Drożdżika,
Kierownika Katedry Farmakologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Leki moczopędne – zastosowanie we współczesnej terapii

dr n. med. Maciej Domański

prof. dr hab. med. Kazimierz Ciechanowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 11(188): 69-81

Wprowadzenie

Leki moczopędne są jedną z podstawowych grup leków wykorzystywanych w codziennej praktyce. Głównymi wskazaniami do ich stosowania są choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca), ale leki te znalazły miejsce także w terapii marskości wątroby i chorób nerek. W niniejszej pracy przedstawiamy podstawowe zasady stosowania diuretyków w wybranych schorzeniach. Szczególny nacisk położono na leczenie chorób nerek, a to z racji często spotykanych wątpliwości co do stosowania terapii moczopędnej w takich schorzeniach, zwłaszcza że dotychczas nie ma jednoznacznych standardów ich stosowania, takich jakie obowiązują np. w kardiologii.

Dążenie do nasilenia diurezy było jedną z podstawowych metod stosowanych przez lekarzy już w starożytności. Najstarsze zapisy o moczopędnym wpływie naparów z kwiatu gruszy, stosowanych u chorych z obrzękami, pochodzą z sumeryjskich tabliczek z pismem klinowym sprzed ponad 4 tysięcy lat. Z mniejszymi lub większymi sukcesami, ale zawsze z przekonaniem o konieczności zwiększenia diurezy w zespołach obrzękowych, leczenie moczopędne prowadzili Hipokrates i Galen. Ten drugi posiłkował się pracami Pliniusza Starszego i Pedaniosa Dioskuridesa, którzy na początku naszej ery stworzyli kompendium wiedzy na temat roślin leczniczych, w którym opisali liczne rośliny o działaniu moczopędnym. Były one stosowane także w kolejnych epokach, ale prawdziwy przełom w leczeniu moczopędnym nastąpił dopiero w XX w., kiedy zaobserwowano diuretyczne właściwości leków rtęciowych, stosowanych w leczeniu kiły. Pozostawały one właściwie jedynym skutecznym środkiem moczopędnym aż do lat 50. XX w., kiedy wprowadzono do leczenia acetazolamid (1954), tiazydę (1955), a także diuretyki pętlowe (1959). Było to uwieńczeniem wieloletnich obserwacji dotyczących roli chlorku sodu w rozwoju zespołów chorobowych przebiegających z obrzękami.¹

Dziś nazwą „leki moczopędne” określamy substancje, które poprzez bezpośredni wpływ na poszczególne struktury nefronu zwiększają wydalanie wody i sodu. Należy zwrócić uwagę na pierwszą część definicji, mówiącą o konieczności bezpośredniego wpływu na nerkę, która wyklucza z grupy diuretyków na

przykład środki zmniejszające wydzielanie hormonu antydiuretycznego (ADH – *antidiuretic hormone*).²

Wśród podstawowych wskazań do stosowania leków moczopędnych wymienia się:

- niewydolność serca przebiegająca z objawami retencji płynów
- nadciśnienie tętnicze, pierwotne i wtórne (szczególnie w schorzeniach nerek), zwłaszcza odporne na leczenie
- zdekompensowaną marskość wątroby (należy pamiętać o stosowaniu diuretyków oszczędzających potas)
- przewlekłą chorobę nerek z retencją płynów przy zachowanej diurezie
- niektóre przypadki ostrej niewydolności nerek
- niektóre przypadki zespołu nerczycowego.

Obecnie stosowane podziały leków moczopędnych są oparte na mechanizmie ich działania (co zostanie opisane w dalszej części artykułu) oraz sile działania natriuretycznego (tab. 1).

Mechanizm działania diuretyków opiera się na blokowaniu transportu jonów sodu i chlorków w różnych odcinkach nefronu. Wyjątkiem od tej zasady są leki działające osmotycznie. Wszystkie diuretyki, oprócz antagonistów aldosteronu, hamują resorpcję sodu poprzez działanie od strony światła cewek, zatem efekt ich działania zależy od stężenia leku w płynie cewkowym, co z kolei jest wypadkową efektywności transportu leków moczopędnych do płynu cewkowego. Należy pamiętać, że we krwi diuretyki krążą związane z białkami. Ma to dwie bardzo ważne praktyczne implikacje: po pierwsze, wymagają pewnego minimalnego stężenia białek (głównie albumin), aby wytworzyć odpowiedni gradient stężeń wolnego leku między światłem cewki nerkowej a włosniczką okołocewkową, a po drugie, w minimalnym stopniu ulegają przesączaniu w kłębuszkach nerkowych. Docierając do tętniczki odprowadzającej, a następnie do naczyń oplatających cewki nefronu, ulegają sekrecji na poziomie kanalikule proksymalnego. Jest to aktywny proces, zależny od dwóch różnych transporterów:

- dla anionów organicznych (furosemid, tiazydę, leki tiazydopodobne)
- dla kationów organicznych (triamteren, amilorid).

Oba wymienione sposoby transportu są nieswoiste i tą samą drogą do światła cewek sekrecji ulegają inne stosowane leki,

Tabela 1. Podział leków moczopędnych zależnie od ich działania natriuretycznego

Diuretyki o niskim potencjale natriuretycznym	Diuretyki o umiarkowanym potencjale natriuretycznym	Diuretyki o silnym potencjale natriuretycznym
Diuretyki oszczędzające potas Inhibitory anhidrazy węglanowej	Tiazydy i leki tiazydopodobne Diuretyki osmotycznie czynne	Diuretyki pętlowe

np. salicylany, penicyliny, cefalosporyny, środki kontrastowe (przez transporter dla anionów organicznych) oraz opioidowe leki przeciwbólowe (przez transporter dla kationów organicznych). W przypadku upośledzenia funkcji nerek o ten sam transporter z diuretykami może konkurować także kwas moczowy (transporter dla anionów organicznych). Dlatego w sytuacji, gdy konieczne jest zastosowanie innych niż moczopędne leków łączących się kompetycyjnie z transporterami, bądź w przypadku niewydolności nerek należy rozważyć zastosowanie większych dawek diuretyków, aby zapewnić ich wyższe stężenie w naczyniach okołocerkowych, a przez to zwiększyć prawdopodobieństwo wiązania z odpowiednim układem transportowym.²

Ograniczona skuteczność leczenia moczopędnego w przypadku upośledzenia funkcji nerek może być spowodowana także zmniejszonym przepływem krwi przez nerki, w wyniku czego do właściwego punktu działania dociera mniej leku niż w przypadku prawidłowego przesączania kłębuszkowego. Jest to kolejna przesłanka do stosowania dużych dawek leków moczopędnych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. W przypadku furosemidu nerki są prawdopodobnie również narządem, w którym lek ten ulega przemianie do nieaktywnych postaci (poprzez glukuronidację).

W przypadku upośledzenia funkcji nerki również ten proces ulega zaburzeniu, co może prowadzić do gromadzenia leku w organizmie i zwiększenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.

Poniżej omówiono podstawowe dane dotyczące działania najważniejszych leków moczopędnych. Ze względu na bardzo ograniczone wskazania i krótkotrwały efekt moczopędny pominięto szczegółowe omówienie działania inhibitorów anhidrazy węglanowej.

Tiazydy i leki tiazydopodobne

Tiazydy, w tym najczęściej stosowany hydrochlorotiazyd, punkt uchwytu mają w bliższym odcinku kanaliku dystalnego. W tej części nefronu w komórkach cewek w błonie luminalnej znajduje się kotransporter Na-Cl (NCC – *Na-Cl cotransporter*). W warunkach fizjologicznych zapewnia on resorpcję jonów sodu i jonów chlorkowych (w stosunku 1:1). Jony chlorkowe są dalej transportowane do płynu okołocerkowego przez odpowiedni kanał jonowy, natomiast transport sodu wymaga energii niezbędnej do prawidłowego funkcjonowania Na-K-ATP-azy.³

Tiazydy i leki tiazydopodobne są wydzielane do światła kanaliku nerkowego w segmencie S2 cewki proksymalnej. Kotransporter Na-Cl jest właściwym punktem ich działania. Przy-

muje się, iż dzięki zablokowaniu go leki te mogą zwiększać natriurezę i diurezę o 7-15%. Schemat działania leków tiazydowych i tiazydopodobnych przedstawiono na rycinie 1.

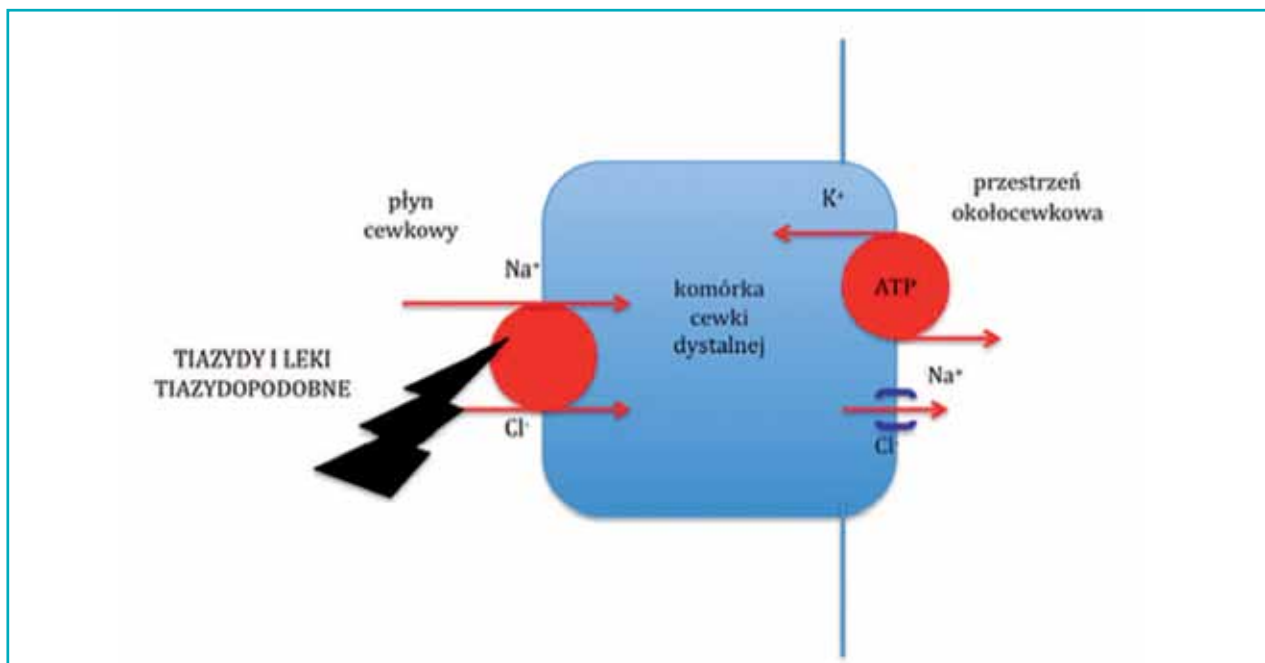
Co ciekawe, zaobserwowano, że ta grupa leków jest skuteczniejsza w terapii nadciśnienia tętniczego niż pętlowe leki moczopędne, pomimo znacznie większego efektu natriuretycznego tych drugich. Dzięki pogłębieniu wiedzy o mechanizmach działania tiazydów dziś już wiemy, że częściowo efekt ten wynika z bezpośredniego oddziaływania na ścianę naczyń (poprzez wpływ na syntezę tlenu azotu). Ostatnio wskazuje się także na możliwy dodatkowy punkt uchwytu tiazydów w obrębie cewki zbiorczej. Tam, w komórkach wstawkowych, znajduje się układ transporterów regulujący gospodarkę kwasowo-zasadową: pendryna i zależny od sodu wymiennik chlorkowo-wodorowęglanowy (NDCBE – *Na⁺-dependent chloride-bicarbonate exchanger*), które mogą być blokowane przez tiazydy.

Ponieważ tiazydy są dość powszechnie wykorzystywaną grupą leków, także u pacjentów stosujących niefarmakologiczne metody terapii nadciśnienia tętniczego w postaci diety ubogosodowej, należy przy ich stosowaniu okresowo kontrolować jonogram (zwłaszcza u ludzi starszych). Leki z tej grupy mogą bowiem przyczynić się do ciężkiej hiponatremii. Co więcej, docierający do dalszych części nefronu duży ładunek sodowy może sprzyjać hipokaliemii (należy być szczególnie ostrożnym w przypadku stosowania glikozydów naparstnicy). Innymi często spotykanymi działaniami niepożądanymi stosowania tiazydów są hipomagnezemia oraz tendencja do hiperkalemii.³

Warto zwrócić uwagę na podkreślane często działanie preparatów z grupy tiazydów blokujące wydalanie wapnia z moczem. Zostało to wykorzystane w leczeniu nadciśnienia tętniczego współistniejącego z osteopenią/osteoporozą. Dzięki tej właściwości tiazydy jako jedyne leki moczopędne znajdują zastosowanie także w zapobieganiu tworzenia złogów wapniowych w drogach moczowych. Często jednak zapomina się, iż takie działanie w przypadku hydrochlorotiazydu występuje dopiero w dawce przekraczającej 50 mg/24 h.⁴

Diuretyki pętlowe

Diuretyki pętlowe (furosemid, torasemid), jak wskazuje nazwa tej grupy leków, działają w pętli Henlego, a ściślej – w jej grubym ramieniu.⁵ W tej części, w obrębie luminalnej błony komórek cewek znajduje się kotransporter Na-K-2Cl. W warunkach dużej różnicy potencjału elektrochemicznego pomiędzy światłem kanaliku a komórką (dodatni potencjał płynu kanalikowego) jon sodowy



□ Rycina 1. Schemat działania leków tiazydowych i tiazydopodobnych

i potasowy, a wraz z nimi dwa jony chlorkowe przechodzą do komórki. Jony sodowe są następnie transportowane do przestrzeni okołokanalikowej dzięki pompie sodowo-potasowej zlokalizowanej na antyluminalnym biegunie komórki. Jony potasowe i chlorkowe przechodzą do przestrzeni okołokanalikowej biernie dzięki zlokalizowanym w tej samej okolicy kanałom jonowym. Duża różnica potencjałów elektrochemicznych pomiędzy płynem cewkowym (ok. 10 mV) a płynem okołocewkowym (ok. 0 mV) sprawia, że jony sodowe (ale także K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) mogą przechodzić do przestrzeni okołokanalikowej również drogą pozakomórkową.

Oba opisane wyżej mechanizmy w grubym ramieniu pętli Henlego są bardzo wydajne i powodują, że 30-40% przesączonego ładunku sodowego ulega reabsorpcji w tej części nefronu. Diuretyki pętlowe, blokujące kotransporter Na-K-2Cl, są zatem lekami o największym potencjale natriuretycznym.^{5,6} Schemat działania pętlowych leków moczopędnych przedstawiono na rycinie 2.

Należy zwrócić uwagę, że zmniejszenie reabsorpcji jonów sodowych przez diuretyki pętlowe poprzez wpływ na kotransporter Na-K-2Cl w błonie luminalnej wtórnie powoduje zmniejszenie aktywności Na^+K^+ATP -azy w przypodstawno-bocznej błonie komórki. W ten sposób zmniejsza się zapotrzebowanie energetyczne nerki, a zatem także konsumpcja tlenu w narządzie, co może sprawiać, że leki te mają korzystne działanie w przypadku ostrego uszkodzenia nerek.

Ostatnio zwraca się również uwagę na zdolność leków z tej grupy do zwiększenia filtracji kłębuszkowej poprzez korzystny wpływ na syntezę prostaglandyn w nerkach. Najprawdopodobniej jest to wynikiem stymulacji cyklooksygenazy 2 (COX-2) w płamce gęstej aparatu przykłębuszkowego. Efekt ten przy dłuż-

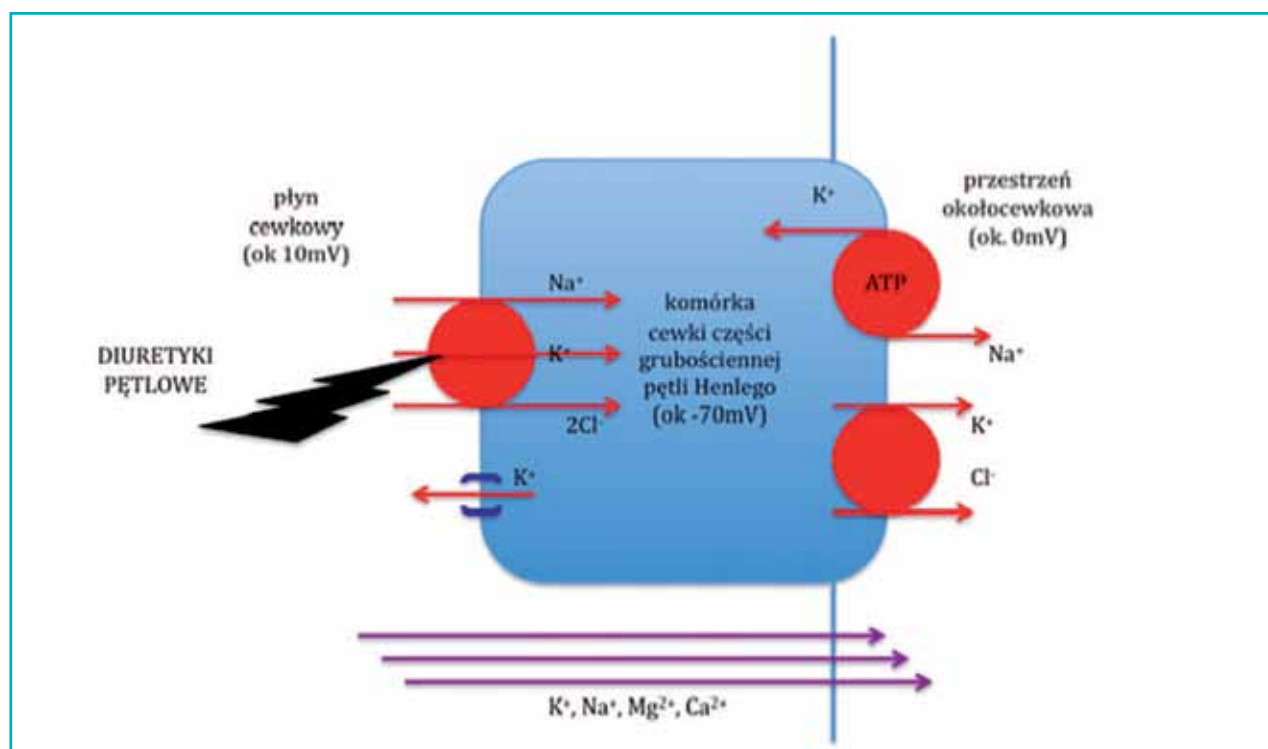
szym stosowaniu leku może być jednak zniesiony, gdyż wysoki ładunek sodowy w obrębie kanalikule dalszego jednocześnie sprzyja syntezie reniny i dalszym etapom aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Prawdopodobnie jest to przyczyną obserwowanego zwiększenia oporu naczyniowego w nerce.

Nie bez znaczenia jest to, że diuretyki pętlowe mogą zwiększać pojemność łożyska żylnego jeszcze przed wystąpieniem efektu diuretycznego. Właśnie to działanie jest odpowiedzialne za skuteczność tych leków w leczeniu zaostrzeń niewydolności serca.⁷

Stosując diuretyki pętlowe, należy monitorować jonogram, podobnie jak w przypadku tiazydów. Utrata jonów potasu w przypadku terapii lekami z tej grupy wynika po pierwsze, z blokowania kotransportera wpływającego na reabsorpcję jonów potasu, po drugie, z napływającego do cewki zbiorczej dużego ładunku sodowego. Częściowo można zapobiegać utracie jonów potasu w drugim z wymienionych mechanizmów. Torasemid, ostatnio coraz częściej stosowany lek z tej grupy, blokuje także receptor dla aldosteronu.⁸

Przy stosowaniu diuretyków pętlowych, szczególnie przewlekle, należy mieć na uwadze możliwość nadmiernej utraty jonów wapnia, fosforanów (i ich zwiększone stężenie w moczu) oraz magnezu. Diuretyki te przyczyniają się ponadto do zmniejszenia wydalania kwasu moczowego, prowadząc do hiperurykemii. Każde z wymienionych wyżej działań niepożądanych znacznie rzadziej występuje w przypadku stosowania torasemidu, dlatego uważa się, że powinien to być lek pierwszego wyboru w razie konieczności prowadzenia przewlekłej terapii.⁹

Ototoksyczność jest klasycznym działaniem niepożądanym diuretyków pętlowych. W przypadku stosowania wyłącznie le-



□ Rycina 2. Schemat działania leków moczopędnych pętlowych

ku moczopędno ryzyko jej wystąpienia jest niskie, a działanie to jest odwracalne. Ryzyko szkodliwego działania na narząd słuchu, w tym trwałego uszkodzenia słuchu, znacznie wzrasta w przypadku stosowania innych leków, głównie aminoglikozydów (zwłaszcza gentamycyny) w dużych dawkach, a także cefalosporyn I i II generacji.⁷

Diuretyki oszczędzające potas Amiloryd i triamteren

Diuretyki zsyntetyzowane w latach 60. XX w. miały łączyć w sobie potencjał natriuretyczny z jednoczesnym zapobieganiem utracie jonów potasu. Okazały się bardzo skuteczne w drugim aspekcie, natomiast siła ich działania sodopędno klasyfikuje je wśród najsłabszych diuretyków (zwiększają natriurezę i diurezę o blisko 2%).

Punkt uchwytu tej grupy leków znajduje się w cewce zbiorczej. Jej komórki główne posiadają na luminalnej powierzchni kanał sodowy (ENaC – *epithelial Na⁺ channel*), blokowany właśnie przez amiloryd i triamteren. Powoduje to ograniczenie podaży substratu dla Na-K-ATP-azy znajdującej się na przeciwnym biegunie, a zatem także obniżenie stężenia jonów potasowych w komórce głównej. Efektem tego jest zmniejszenie różnicy potencjału elektrochemicznego pomiędzy komórką a płynem w cewce zbiorczej, co z kolei zatrzymuje potas w komórce, nie pozwalając mu biernie przechodzić przez kanał potasowy do światła kanaliku zbiorczego.¹⁰⁻¹² Schemat działania amilorydu i triamterenu w komórce cewki zbiorczej przedstawiono na rycinie 3.

Antagoniści aldosteronu

W 1961 r. po raz pierwszy zastosowano spironolakton. Wiązano z nim podobne nadzieje jak z amilorydem i triamterem. Pod względem właściwości diuretycznych jest do nich zbliżony, różni się natomiast mechanizmem działania. Punktem uchwytu dla spironolaktonu i nowszego leku z tej grupy – eplerenonu – jest receptor dla aldosteronu zlokalizowany wewnątrzkomórkowo.

W warunkach fizjologicznych związanie aldosteronu z jego receptorem wewnątrzkomórkowym prowadzi do syntezy białek mediatorowych powodujących we wczesnym okresie zmianę konformacji białek kanałów sodowych w obrębie błony luminalnej komórek głównych cewek zbiorczych i zwiększenie napływu jonów sodowych przez te kanały dokomórkowo, a zatem zmniejszenie natriurezy. W drugim, komplementarnym do pierwszego etapie, obserwuje się wpływ aldosteronu na aktywność Na⁺-K⁺-ATP-azy zlokalizowanej w błonie przypodstawno-bocznej. Powoduje to nasilony przepływ jonów sodu do przestrzeni okołokanalikowej przy jednoczesnym napływie jonów potasu do komórki i dalej – zgodnie z gradientem elektrochemicznym – do płynu kanalikowego przez kanał jonowy zlokalizowany w błonie luminalnej. Cały proces jest czasochłonny i pełny efekt działania aldosteronu uzyskuje się po 48-96 h.¹³

Zablokowanie receptora aldosteronowego przez spironolakton czy eplerenon zwiększa nieznacznie natriurezę oraz przyczynia się do zahamowania utraty jonów potasu. Należy pamiętać, że pełne działanie leków z tej grupy następuje po 2-4 dobach, ale także o tym, że ustąpienie działania po ich odstawieniu trwa

przynajmniej kilkadziesiąt godzin.⁷ Schemat działania antagonistów aldosteronu przedstawiono na rycinie 4.

Należy zachować pewną ostrożność przy kojarzeniu leków z tej grupy z innymi preparatami, zwłaszcza że podstawowym wskazaniem do ich stosowania jest przewlekła niewydolność serca. Zalecane wówczas często inhibitory ACE lub sartan w połączeniu z antagonistami aldosteronu mogą powodować groźną hiperkaliemię. Jest ona dość trudna do opanowania w związku z długim czasem działania antagonistów aldosteronu.^{7,13}

Groźna dla życia hiperkaliemia może także rozwinąć się przy monoterapii antagonistami aldosteronu, zwłaszcza jeśli leki te są stosowane u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. W piśmiennictwie opisywano wpływ aldosteronu na komórki nabłonka jelitowego. W podobnym mechanizmie jak w przypadku cewek zbiorczych również w komórkach przewodu pokarmowego aldosteron może działać kaliuretycznie. Zablokowanie receptora aldosteronowego może pozbawiać organizm jednego z ważnych ogniw obrony przed hiperkaliemią. Dlatego też w przypadku upośledzenia filtracji kłębuszkowej zaleca się, jeśli to możliwe, raczej leki krótkodziałające – amilorid czy triamteren.

Inne powikłania stosowania leków z grupy antagonistów aldosteronu to ginekomastia, obniżone libido i hirsutyzm, przy czym są one bardziej nasilone w przypadku stosowania spironolaktonu niż przy użyciu eplerenonu.

Diuretyki działające osmotycznie – mannitol

Mannitol, klasyczny przedstawiciel leków moczopędnych działających osmotycznie, jako jedyny z diuretyków ulega filtracji w kłębuszkach nerkowych i w ten sposób dostaje się do światła kanalikule nerkowego. Poprzez zwiększenie w nim ciśnienia osmotycznego powoduje zatrzymanie wody w świetle kanalikule oraz dodatkowo przemieszczenie do niego wody zawartej w komórkach cewek. W ten sposób dochodzi do wzrostu stężenia jonów sodowych w komórce, a co za tym idzie – wzrostu gradientu stężenia tych jonów pomiędzy płynem kanalikowym a komórkami kanalikule. Sprzyja to uruchomieniu biernego transportu jonów sodu z komórki do światła kanalikule. Jest to mechanizm na tyle efektywny, że powoduje wzrost wydalania sodu i wody filtrowanych w kłębuszku o 20-30%.

Mannitol jest wykorzystywany głównie w intensywnej terapii, zwłaszcza neurologicznej i neurochirurgicznej (obrzęk mózgu), ale znalazł także zastosowanie w leczeniu ostrej niewydolności nerek, szczególnie wywołanej rhabdomyolizą. W połączeniu z diuretykami pętlowymi okazał się również skuteczny we wczesnym okresie po przeszczepieniu nerki, kiedy to pozwala na wymuszenie diurezy.^{7,14}

Leki działające osmotycznie należy stosować bardzo ostrożnie, zawsze ściśle monitorując stan nawodnienia chorego oraz bilans płynowy. Jeśli zostaną one podane w stanie znacznego odwodnienia lub przewodnienia, może dojść do groźnych działań niepożądanych w postaci ostrej nerkowej niewydolności nerek

(w przypadku występowania niewydolności przednerkowej) czy też dekomensacji w zakresie układu krążenia oraz groźnej hiponatremii (przy znacznym przewodnieniu).¹⁴ Ostra niewydolność nerek przy dużych dawkach mannitolu była dość często opisywana.

Leki moczopędne w chorobach układu krążenia

Leki moczopędne ze wszystkich wymienionych wyżej grup stosuje się w nadciśnieniu tętniczym i niewydolności serca, a antagonistów aldosteronu ostatnio także u pacjentów po zawale mięśnia sercowego w celu zapobiegania przebudowie mięśnia sercowego.

Nadciśnienie tętnicze

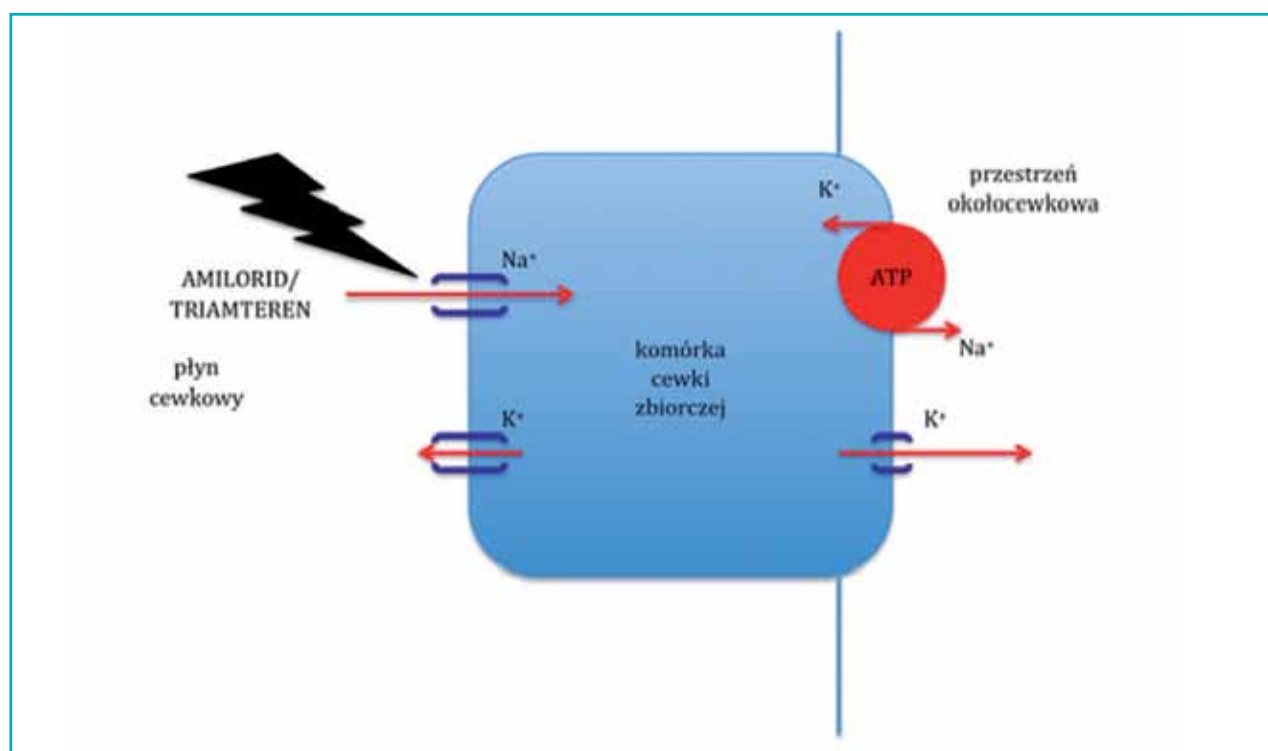
Diuretyki są podstawową grupą leków stosowanych w nadciśnieniu tętniczym. Obecnie uznaje się je za równorzędne w stosunku do pozostałych leków hipotensyjnych, choć przez pewien czas uważano je, zwłaszcza w Stanach Zjednoczonych, za leki pierwszego rzutu.

Biorąc pod uwagę profil działania, ich zastosowanie w terapii nadciśnienia tętniczego powinno się rozważyć w następujących sytuacjach:

- w izolowanym nadciśnieniu skurczowym
- w nadciśnieniu tętniczym u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca
- w nadciśnieniu tętniczym u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Leki moczopędne stosowane przewlekłe w terapii nadciśnienia tętniczego działają dwufazowo. W pierwszym etapie następuje zmniejszenie obciążenia wstępnego (przede wszystkim wskutek redukcji objętości krwi krążącej), czemu towarzyszy zwykle niewielkie zwiększenie oporu obwodowego. Taki stan może się utrzymywać nawet przez kilka tygodni. Dalsze działanie diuretyków zależy już od zmniejszenia oporu obwodowego, co następuje najprawdopodobniej na skutek zmian w budowie ścian naczyń (zmniejszenie zawartości wody i sodu), ale także na skutek bezpośredniego działania leku na ścianę naczyń, co jest mechanizmem szczególnie ważnym w przypadku tiazydów i leków tiazydopodobnych. Najsilniejszym działaniem w tym kierunku charakteryzuje się indapamid, który poprzez oddziaływanie na śródbłonek zwiększa syntezę tlenku azotu (NO), ale prawdopodobnie także wpływa na przebudowę ścian naczyń, ograniczając proliferację komórek mięśni gładkich.

Należy zaznaczyć, iż obecnie rzadko stosuje się w nadciśnieniu tętniczym terapię wyłącznie lekiem moczopędnym. Wynika to z obserwacji, iż takie leczenie powoduje pobudzenie układu renina-angiotensyna-aldosteron. Zmniejszenie objętości krwi krążącej, a w przypadku diuretyków pętlowych także istotne zwiększenie stężenia sodu w płynie kanalikowym docierającym do aparatu przykłębuszkowego w nerce, pobudza wydzielanie reniny i uruchamia kaskadę prowadzącą do powstania angiotensyny II o działaniu naczyniokurczącym. Konsekwencją może być



□ Rycina 3. Schemat działania amiloridu i triamterenu w komórce cewki zbiorczej

brak odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego. Stąd też najwłaściwszym lekiem mogącym towarzyszyć w terapii diuretykowi wydaje się inhibitor ACE lub sartan. Rozsądne wydaje się także zastosowanie β -adrenolityku z racji hamowania wydzielania reniny (pobudzanego na drodze adrenergicznej) czy też dołączenie do terapii tiazdem lub diuretykiem pętlowym również antagonisty aldosteronu.

Z tego punktu widzenia w przypadku stosowania diuretyków pętlowych prawdopodobnie lepszym wyborem jest torasemid niż furosemid, z racji możliwego antagonistycznego wpływu na receptor aldosteronowy.¹⁵

Niewydolność serca

Leki moczopędne są grupą powszechnie stosowaną w terapii niewydolności serca, i to zarówno przewlekłej, jak i w leczeniu zaostrzeń. Największe uznanie zdobyły tiazdy i diuretyki pętlowe z racji ich najsilniejszego działania moczopędnego. Ma ono szczególne znaczenie w przypadku chorych z nasilonymi objawami retencji płynów. Stosuje się u nich hydrochlorotiazyd w dawce 12,5-100 mg/24 h, furosemid w dawce 40-120 mg/24 h, a ostatnio coraz częściej torasemid w dawce 2,5-10 mg/24 h. Dodatkową zaletą tego ostatniego jest mniejszy wpływ na stężenie glukozy, lipidów i elektrolitów w porównaniu z furosemidem.^{7,9} Przy dawkowaniu diuretyków pętlowych należy uwzględnić ewentualne zaburzenia funkcji nerek (co opisano w dalszej części artykułu).

Od czasu opublikowania badania RALES (Randomized

Aldosterone Evaluation Study) w 1999 r. coraz szersze zastosowanie znajdują leki z grupy antagonistów aldosteronu. Rozwijający się w niewydolności serca wtórny hiperaldosteronizm odpowiada za objawy niewydolności serca, ale wywiera też wpływ na mięsień sercowy, przyczyniając się do jego włóknienia. Zmniejszenie wpływu aldosteronu ma zapobiegać tym niekorzystnym następstwom. Potwierdziło to wymienione wyżej badanie, w którym w grupie stosującej antagonistę aldosteronu obserwowano znamienne zmniejszenie śmiertelności już po 24 miesiącach obserwacji.

Nowy lek z tej grupy – eplerenon – jest obecnie coraz częściej stosowany ze względu na korzystniejszy profil bezpieczeństwa. Wynika to z jego mniejszego powinowactwa do receptorów dla progesteronu i androgenów.

Typowe wskazania do zastosowania antagonistów aldosteronu obejmują przewlekłą niewydolność serca w III i IV klasie NYHA z frakcją wyrzutową (EF) $\leq 35\%$. Użycie antagonistów aldosteronu należy rozważyć ponadto u osób z cukrzycą, objawami niewydolności serca oraz po zawale mięśnia sercowego, w przypadku gdy EF nie przekracza 40%. Typowa dawka dobowego spironolaktonu i eplerenonu wynosi 25-50 mg 24 h (w jednej dawce). Należy pamiętać o kontroli azotemii oraz kaliemii, zwłaszcza że w wymienionych sytuacjach klinicznych diuretyki te należy stosować wraz z inhibitorami ACE bądź sartanami.¹⁵

Leki moczopędne w marskości wątroby

Marskość wątroby z wodobrzuszem w jej przebiegu jest kolejną

sytuacją kliniczną, w której często stosuje się diuretyki. W tym przypadku wykorzystujemy leki pętlowe, a także antagonistów aldosteronu.

W przebiegu marskości wątroby, podobnie jak w niewydolności serca, mamy do czynienia z wtórnym hiperaldosteronizmem. Wynika on z poszerzenia łożyska naczyń trzewnych, głównie żylnych, sekwestracji płynów w tej okolicy i zmniejszenia przepływu nerkowego. Towarzyszące temu niskie ciśnienie tętnicze, którego przyczyną może być upośledzony metabolizm bradykinin, dodatkowo utrudnia terapię lekami moczopędnymi.

Biorąc pod uwagę nadmiar mineralokortykosteroidów we krwi, podstawowe znaczenie w leczeniu mają antagoniści aldosteronu. Terapię spironolaktonem należy rozpocząć od mniejszych dawek (do 100 mg/24 h). Ponieważ efekt leczniczy osiąga się dopiero po kilku dniach, z ewentualnym zwiększaniem dawki (jeżeli istnieje taka konieczność) należy czekać 4-5 dób. Maksymalna dawka spironolaktonu wynosi 400 mg/24 h. Dodatkowo efekt diuretyczny warto zwiększyć furosemidem, przy czym terapię należy rozpocząć od małych dawek (40 mg/24 h), a maksymalna dawka wynosi 160 mg/24 h.

Monitorowanie leczenia poza oceną jonogramu i azotemii obejmuje kontrolę masy ciała. Jej utrata powinna wynosić do 0,5 kg/24 h, a jeśli wodobrzuszu towarzyszą obrzęki obwodowe – do 1 kg/24 h. Większa dobowa utrata płynów może prowadzić do dalszego ograniczenia przepływów nerkowych i rozwoju ostrego uszkodzenia nerek.

Po ustąpieniu wodobrzusza leczenie moczopędne zwykle należy podtrzymać, stosując najmniejszą skuteczną dawkę leku.¹⁶

Leki moczopędne w chorobach nerek

Z uwagi na punkt uchwytu leków moczopędnych choroby nerek wydają się naturalnym wskazaniem do ich stosowania. W codziennej praktyce klinicznej w nefrologii diuretyki znajdują zastosowanie w:

- ostrym uszkodzeniu nerek
- przewlekłej chorobie nerek (w różnych jej stadiach, zarówno przed podjęciem terapii nerkozastępczej, jak i potem)
- zespole nerczycowym
- nadciśnieniu naczynionerkowym.

Ostre uszkodzenie nerek

Ostre uszkodzenie nerek (AKI – *acute kidney injury*) to zespół kliniczny wynikający z nagłego zmniejszenia filtracji kłębuszkowej, niezależnie od przyczyny. Zgodnie z zaleceniami Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) z 2004 r., zmodyfikowanymi 3 lata później przez Acute Kidney Injury Network (AKIN), do rozpoznania i klasyfikacji ostrego uszkodzenia nerek służy skala RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal failure). Na podstawie podstawowych parametrów (stężenia kreatyniny oraz objętości moczu w jednostce czasu) wyróżnia się w niej trzy stopnie ciężkości uszkodzenia nerek (*Risk, Injury, Failure*), a także dwie kategorie klinicznych następstw działania czynnika

uszkodzającego (*Loss, End-stage renal failure*).¹⁷

Stosowanie diuretyków w tym zespole klinicznym od wielu lat stanowi dylemat w codziennej praktyce nefrologicznej oraz na oddziałach intensywnej terapii. W ostrej niewydolności nerek najczęściej wykorzystuje się diuretyki pętlowe (głównie furosemid) i mannitol. Przesłankami do zastosowania leków moczopędnych w ostrym uszkodzeniu nerek są:

- przewodnienie i obrzęki
- nadciśnienie tętnicze lub zaostrzenie niewydolności serca.¹⁸

W niektórych badaniach obserwowano lepsze rokowanie u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek bez oligurii lub anurii po zastosowaniu leków moczopędnych.¹⁸

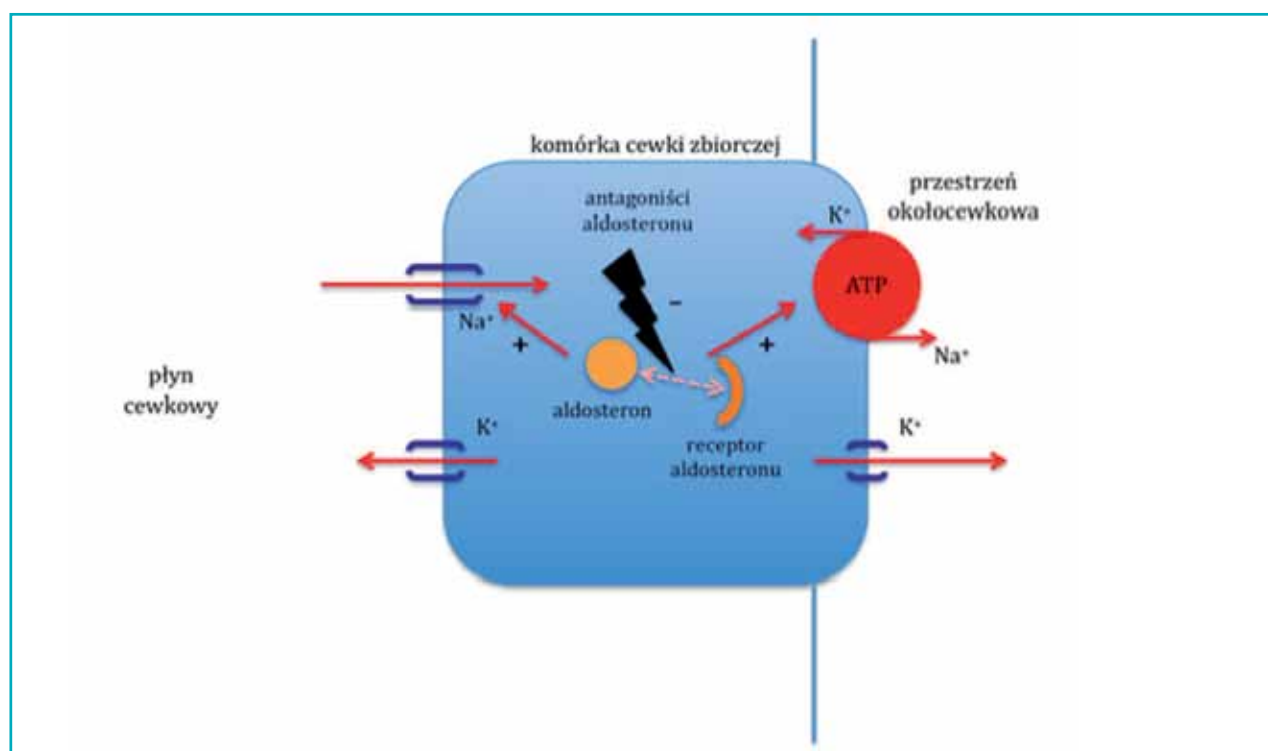
Wśród możliwych mechanizmów działania diuretyków wymienia się:

- zmniejszenie zapotrzebowania energetycznego wskutek zmniejszenia aktywności $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ -azy w przypodstawno-bocznej błonie komórek ramienia wstępującego pętli Henle'go po leczeniu diuretykami pętlowymi i w związku z tym ograniczenie uszkodzenia niedokrwiennie-hipoksemicznego¹⁴
- wypłukiwanie zalegających w kanalikach nerkowych wałeczków przez diuretyki pętlowe i mannitol¹⁴
- zwiększenie wytwarzania prostaglandyn, a zatem także poprawę przepływów w nerce, na co mogą wpływać zarówno diuretyki pętlowe, jak i mannitol¹⁴
- działanie antyoksydacyjne mannitolu i jego ochronny wpływ na mitochondria komórek cewek nerkowych.

Pomimo wielu teoretycznie możliwych pozytywnych efektów działania diuretyków w ostrej niewydolności nerek badania nie wskazują, aby leki te zmniejszały śmiertelność czy też umożliwiały odroczenie bądź rezygnację z terapii nerkozastępczej. Korzystnym efektem ich stosowania jest zwiększenie możliwości kontroli bilansu płynowego. Wyniki badań na dużych grupach pacjentów sygnalizują, że głównym wskazaniem do stosowania leków moczopędnych w ostrym uszkodzeniu nerek jest konieczność wyrównania bilansu płynowego u chorych niewymagających leczenia nerkozastępczego.

Wydaje się, że podawanie leków moczopędnych w ostrej niewydolności nerek jest dość bezpieczne przy zastosowaniu się do kilku podstawowych zasad:

- Pacjent leczony diuretykami wymaga odpowiedniej oceny stanu nawodnienia i ewentualnego wyrównania niedoborów płynowych (należy wykluczyć przednerkową niewydolność nerek!); zastosowanie furosemidu (najlepiej w ciągłym wlewie w dawce 2,5-10 mg/kg/h poprzedzonym bolusem 60-100 mg i.v.) oraz mannitolu (w jednorazowej dawce 100 ml 20% mannitolu) u pacjentów z ciśnieniem skurczowym >80 mmHg, bez hipowolemii, może okazać się skuteczne w uruchomieniu diurezy, a w ten sposób ułatwić opiekę nad chorym, zwłaszcza jeśli elementem terapii jest żywienie pozajelitowe (poprawa kontroli bilansu wodnego oraz utrzymanie stężenia jonów sodu i potasu w granicach normy).
- Duże dawki mannitolu podaje się w leczeniu ostrego uszko-



□ Rycina 4. Schemat działania antagonistów aldosteronu

dzenia nerek w przebiegu rabdomiolizy, a także w celu uruchomienia diurezy u pacjentów z ostrą martwicą cewek nerkowych po przeszczepieniu nerki (nawet do 500 ml 20% mannitolu/24 h z szybkością ok. 20 ml/h); efekt ten można próbować osiągnąć także powtarzanymi (np. dwa razy dziennie) wlewami tzw. mieszanki kapsztadzkiej, składającej się z leków działających w różnych miejscach nefronu (150 mg teofiliny zwiększającej filtrację + 60-100 mg furosemidu + 100-250 ml 20% mannitolu).

- Szczególną ostrożność w stosowaniu diuretyków należy zachować w przypadku pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek po zabiegach kardiochirurgicznych – w tych grupach wykazano, że leczenie diuretykami jest nieskuteczne, a w niektórych przypadkach nawet zwiększa śmiertelność.
- Nie należy podawać mannitolu pacjentom z ostrym uszkodzeniem nerek przebiegającym z oligurią lub anurią i tendencją do zwiększania objętości wewnątrznaczyniowej – niesie to ze sobą zagrożenie wystąpienia obrzęku płuc, trudnego w leczeniu i niejednokrotnie przyspieszającego konieczność dializoterapii.¹⁴

Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) to zespół kliniczny charakteryzujący się postępującym zmniejszaniem filtracji kłębuszkowej wynikającym z obniżenia liczby czynnych nefronów, wywołanym różnorodnymi procesami chorobowymi toczącymi się w miąższu nerki. Według powszechnie już stosowanego podziału, zaproponowanego przez K/DOQI (*Kidney*

Disease Outcomes Quality Initiative), zależnie od szacowanej filtracji kłębuszkowej (GFR – *glomerular filtration rate*) PChN dzielimy na pięć stadiów (tab. 2).¹⁹

Biorąc pod uwagę, że przewlekła choroba nerek dotyka co roku większej populacji, a chorobowość z powodu cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego (głównych przyczyn przewlekłej choroby nerek) stale wzrasta, od wielu lat prowadzone są programy mające na celu opóźnienie progresji choroby, w szczególności przejścia jej do stadium 5., a więc utrzymanie pacjenta w grupie niewymagającej terapii nerkozastępczej. Środkiem do osiągnięcia tego celu jest terapia nefroprotekcją. W świetle danych leki moczopędne są jednym z ważniejszych elementów takiego leczenia.¹⁹

Wskazaniami do stosowania leków moczopędnych u pacjentów z PChN jest występujące u większości chorych nadciśnienie tętnicze, obserwowane w zaawansowanych stadiach choroby przewodnienie oraz obrzęki i objawy niewydolności serca. W stadium 4. i 5. niejednokrotnie istnieją wskazania do zastosowania diurezy wymuszonej, pozwalającej odroczyć na pewien czas konieczność inicjacji terapii nerkozastępczej, a w przypadku pacjentów już dializowanych (dotyczy to zarówno hemodializy, jak i dializy otrzewnowej) podtrzymania diurezy resztkowej, co zwiększa komfort życia chorego i poprawia współpracę z pacjentem w trakcie leczenia nerkozastępczego.^{19,20}

Wśród pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium 1. wskazania do stosowania diuretyków nie odbiegają od standardowych wskazań opisanych wyżej (nadciśnienie tętnicze, niewydol-

Tabela 2. Stadia zaawansowania przewlekłej choroby nerek

Stadium	Opis	GFR
1	Uszkodzenie nerek z prawidłową filtracją kłębuszkową	>90 ml/min
2	Uszkodzenie nerek z łagodnym upośledzeniem filtracji kłębuszkowej	60-89 ml/min
3	Uszkodzenie nerek z umiarkowanym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej	30-59 ml/min
4	Uszkodzenie nerek ze znacznym zmniejszeniem filtracji kłębuszkowej	15-29 ml/min
5	Schyłkowa niewydolność nerek	<15 ml/min lub dializoterapia

ność serca, wspomagająca terapia w zespole nerczycowym). W tym bowiem stadium nie mamy do czynienia ze stanem nazywanym w dawnej terminologii niewydolnością nerek, tzn. filtracja kłębuszkowa nie przekracza 90 ml/min. Dzięki odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego (w tym stosowaniu diuretyków), a w przypadku cukrzycy także kontroli glikemii (na którą mogą wpływać również leki moczopędne), można – kiedy wystąpią morfologiczne bądź czynnościowe wykładniki uszkodzenia nerek – przez wiele lat utrzymać pacjenta w tym stadium PChN.¹⁹

Pacjenci w 2. stadium przewlekłej choroby nerek, z GFR 60-89 ml/min, wymagają niejednokrotnie leczenia moczopędnego z uwagi na nadciśnienie tętnicze stanowiące objaw choroby nerek i jednocześnie czynnik ryzyka dalszego postępu choroby. Innym wskazaniem w tej grupie jest niewydolność serca.

W zakresie doboru leków moczopędnych w tej grupie nie istnieją żadne szczególne przeciwwskazania. Również dawkowanie nie różni się od typowego, zalecanego u pacjentów bez choroby nerek. Najczęściej stosowane są tiazydy i leki tiazydopodobne, a także diuretyki pętlowe, zwykle podawane doustnie. W przypadku dużej retencji płynów istnieje możliwość kojarzenia leków z obu grup – w takiej sytuacji tiazydy, działając w dalszej części nefronu, nasilają efekt diuretyczny i natriuretyczny leków pętlowych.

Przy stosowaniu diuretyków oszczędzających potas, szczególnie u ludzi starszych, leczonych często z powodu niewydolności serca i nadciśnienia tętniczego inhibitorami ACE czy też sartanami, należy zachować ostrożność. Nawet przy niewielkim upośledzeniu czynności nerek przy takiej konfiguracji terapeutycznej może wystąpić groźna dla życia hiperkaliemia.¹⁹

Stadium 3. przewlekłej choroby nerek charakteryzuje się dość znacznym ograniczeniem filtracji kłębuszkowej (GFR 30-59 ml/min). Problemami klinicznymi w tej grupie chorych są przede wszystkim: nadciśnienie tętnicze, tendencja do przewodnienia i w związku z tym obrzęków, a czasem także objawy zaostżenia niewydolności serca. Należy pamiętać o obserwowanych w tej grupie chorych, szczególnie przy GFR zbliżonym do 30 ml/min, zaburzeniach gospodarki wapniowo-fosforanowej (wtórna nadczynność przytarczyc), co nie jest obojętne w sytuacji stosowania diuretyków wpływających na wydalanie wapnia.¹⁹

U pacjentów w takim stadium zaawansowania przewlekłej choroby nerek możliwe jest stosowanie wszystkich wymienionych wyżej grup leków moczopędnych. Uwagi na temat leków oszczędzających potas zawarte w opisie leczenia moczopędnego

wśród pacjentów w 2. stadium PChN dotyczą także tej grupy. W zaleceniach częściej jednak pojawia się propozycja powszechniejszego stosowania amiloridu (5-10 mg/24 h) lub triamterenu (5-200 mg/24 h) zamiast spironolaktonu czy eplerenonu, ze względu na długotrwały efekt hamowania kaliurezy przez te ostatnie. W przypadku gdy korzyści przewyższają ryzyko, w tej grupie chorych możliwe jest zastosowanie spironolaktonu w dawce dobowej sięgającej 200 mg lub 50 mg eplerenonu (koniecznie przy regularnej kontroli jonogramu!). W razie wzrostu kaliemii powyżej 5,5 mmol/l (pierwsze oznaczenia powinny być przeprowadzone w pierwszym tygodniu leczenia, następnie po miesiącu i w dalszej perspektywie zależnie od potrzeb) należy zredukować dawkę leku o połowę, a w przypadku stężenia jonów potasu powyżej 6 mmol/l – lek odstawić.¹⁹

Diuretyki pętlowe w grupie pacjentów z GFR 30-59 ml/min należy stosować w większych dawkach. Wynika to ze zmniejszenia perfuzji nerek, a także nagromadzenia w przebiegu choroby nerek anionów organicznych (np. kwasu moczowego), skutecznie konkurujących z tymi lekami o transporter anionów organicznych w kanalikach nerkowych. U części chorych nasilony białkomocz, także na poziomie zespołu nerczycowego, również ogranicza skuteczność diuretyków pętlowych (przyczyny tej nieskuteczności w zespole nerczycowym zostaną omówione dalej).^{7,19,20}

Aby poprawić efekt natriuretyczny diuretyków pętlowych, stosuje się je w znacznie większych dawkach (do 320 mg/24 h, torasemid nawet do 100 mg) bądź też – o czym wspomniano wcześniej – kojarzy się je z tiazydami lub lekami tiazydopodobnymi (hydrochlorotiazyd do 100 mg, indapamid do 3 mg). U niektórych pacjentów leczenie diuretykami pętlowymi rozpoczyna się drogą dożylną (czasem w połączeniu z mannitolem), by później kontynuować terapię drogą doustną.¹⁹

Stadium 4. przewlekłej choroby nerek (GFR w granicach 15-29 ml/min) to okres, kiedy pacjent powinien pozostawać pod opieką nefrologiczną. Czas ten powinien być wykorzystany do jego przygotowania emocjonalnego, psychologicznego, ale także medycznego do leczenia nerkozastępczego. Myśląc o tej perspektywie, nie można zaniechać możliwości leczenia, które poprawią komfort życia, a także opóźnią włączenie do programu hemodializ czy też dializy otrzewnowej, a czasem wręcz dadzą czas na przygotowanie pacjenta do wyprzedzającego (*pre-emptive*) przeszczepienia nerki, tj. przed wdrożeniem metod leczenia nerkozastępczego, najlepiej od dawcy żywego.

W grupie pacjentów w stadium 4. PChN stosowanie diuretyków tiazydowych mija się z celem – przy GFR < 30 ml/min nie osiągają one bowiem stężenia terapeutycznego w kanaliku dalszym. Stosowanie leków oszczędzających potas może się okazać wysoce niebezpieczne z racji zagrożenia hiperkaliemią, z tego też powodu nie jest zalecane.^{7,19}

Jedynymi zatem lekami moczopędnymi, które mogą być wykorzystane, są diuretyki pętlowe oraz mannitol. Te pierwsze w celu osiągnięcia efektu terapeutycznego u pacjentów w stadium 4. PChN wymagają stosowania dużych dawek (furosemid do 360-400 mg/24 h – niektórzy autorzy zalecają nawet do 2000 mg/24 h, torasemid do 200 mg/24 h), przy czym należy zaznaczyć, że tak duże dawki nie powinny być stosowane przewlekłe, lecz tylko w okresach, kiedy stopień przewodnienia czy nadciśnienie tętnicze (zwykle o charakterze objętościowym, tj. związane z zatrzymaniem płynów) osiągają krytyczne wartości.¹⁹

Częstym elementem w leczeniu pacjentów w tym stadium choroby jest metoda *wash-out*, czyli diureza wymuszona. Polega ona na wlewie krystaloidów, a następnie podaniu diuretyków – zwykle pętlowych w dużych dawkach, ale często kojarzonych także z mannitolem. Pozwala to na kilka dni, a czasem nawet tygodni obniżyć parametry azotemii, wyrównać groźne zaburzenia jonowe czy nieprawidłowości gospodarki kwasowo-zasadowej – wraz z nadmiarem wody usuwane są niektóre toksyny mocznicowe.¹⁹

O 5. stadium przewlekłej choroby nerek mówimy, gdy GFR osiąga wartość < 15 ml/min bądź też pacjent jest już dializowany. Najczęściej stosowana wówczas metoda leczenia nerkozastępczego – hemodializoterapia – pozwala na dość skuteczną kontrolę bilansu płynowego. Stosowanie diuretyków może mieć jednak znaczenie u pacjentów z zachowaną diurezą w przypadku współistnienia niewydolności serca. Nie można zapomnieć o ważnym wskaźniku, jakim jest jakość życia pacjenta hemodializowanego. Nie ulega wątpliwości, że zmniejszenie restrykcji płynowych, na co może pozwolić utrzymanie diurezy, poprawia tę jakość. W tym stadium, podobnie jak w stadium 4., tiazydy i leki tiazydopodobne nie znajdują zastosowania.¹⁹

Diuretyki pętlowe podawane w dużych dawkach (furosemid do 400 mg/24 h, torasemid do 200 mg/24 h) mogą zapewnić utrzymanie bądź nawet zwiększenie diurezy resztkowej, jeśli przekracza ona wyjściowo 100 ml/24 h. Poniżej tej objętości moczu, a także przy GFR < 5 ml/min, stosowanie diuretyków przewlekłe nie przynosi efektu, niesie ze sobą za to ryzyko szkodliwego działania na narząd słuchu, a w niektórych przypadkach – trwałego upośledzenia słuchu. Należy bowiem pamiętać, że nerki są nie tylko narządem efektorowym diuretyków, ale także miejscem ich metabolizmu.²

Dużo ważniejszą rolę odgrywają diuretyki pętlowe u pacjentów dializowanych otrzewnowo. Utrzymanie diurezy umożliwia stosowanie płynu dializacyjnego o niższym stężeniu glukozy (niskoosmotycznych). Stosowanie płynów tego typu ma niebagatelne znaczenie, gdyż działa ochronnie na otrzewną jako błonę dia-

lizacyjną, a ponadto zapewnia niższą glikemię. Dzięki odpowiedniej kontroli bilansu płynów osiągamy także działanie kardioprotekcyjne poprzez lepsze wyrównanie ciśnienia tętniczego.²²

Niekwestionowane znaczenie diuretyki pętlowe mają w przypadkach zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca. Z racji wspomnianego wcześniej bezpośredniego działania rozkurczającego naczyń żylnych mogą być pomocne w przypadku obrzęku płuc także u pacjentów z PChN. Wydaje się mimo to, że lekiem skuteczniejszym w takiej sytuacji jest nitrogliceryna. W zaawansowanych stadiach niewydolności nerek rozkurczanie żył pojemnościowych niezależnie od leku bywa jednak tylko działaniem wspomagającym, a właściwą terapię w przypadku braku możliwości wywołania diurezy stanowi hemodializoterapia.

W odróżnieniu od stadium 4. PChN u chorych dializowanych istnieje możliwość podawania leków oszczędzających potas, w tym antagonistów aldosteronu. Lek z tej grupy stosuje się w przypadku współistniejącej niewydolności serca czy też u pacjentów po zawale mięśnia sercowego, mając na względzie działanie kardioprotekcyjne (zapobieganie włóknieniu i przebudowie mięśnia sercowego). Wynika to z możliwości obniżenia kaliemii dzięki zabiegom hemodializy. Badania wskazują, że stosowanie spironolaktonu w dawce do 3 × 25 mg/24 h nie zagraża znaczną hiperkaliemią i wiąże się ze wzrostem stężenia potasu o 0,3-0,5 mmol/l.

Pacjenci po przeszczepieniu nerki

Wskazania do stosowania diuretyków u pacjentów po przeszczepieniu nerki nie odbiegają wyraźnie od powszechnie znanych wskazań do stosowania tych leków. Diuretyki umożliwiają kontrolę nadciśnienia tętniczego, zwykle jako jeden z elementów terapii wieloskładnikowej. Stosowane są także u chorych z obrzękami oraz niewydolnością serca.

Warto zwrócić uwagę, że osobę po przeszczepieniu nerki należy traktować nadal jak pacjenta z przewlekłą chorobą nerek i oceniać stopień zaawansowania choroby wg klasyfikacji K/DOQI. Przy stosowaniu leków moczopędnych należy zatem uwzględnić przedstawione wyżej wskazówki dotyczące przewlekłej choroby nerek. Niektórzy autorzy zwracają uwagę na możliwy protekcyjny wpływ antagonistów aldosteronu na nerkę przeszczepioną poprzez zapobieganie jej włóknieniu, zwłaszcza podczas stosowania inhibitorów kalcyneuryny (cyklosporyna A, takrolimus).¹⁹

Nadciśnienie naczynionerkopochodne

Zwężenie tętnicy nerkowej należy do najczęstszych przyczyn nadciśnienia wtórnego. Może być wywołane dysplazją włókniasto-mięśniową lub miażdżycą aorty, obejmującą początkowy odcinek tętnicy nerkowej. W pierwszym przypadku jedynym skutecznym leczeniem jest plastyka naczyń (zwykle metodą przeszskórną). W grupie pacjentów z miażdżycą skuteczność leczenia zabiegowego jest znacznie mniejsza (odsetek niepowodzeń sięga nawet 30%, a restenoz – kolejne 10-30%), dlatego konieczne jest leczenie farmakologiczne.

W jednostronnym zwężeniu tętnicy nerkowej nadciśnienie tętnicze wynika z aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron. Dlatego lekami pierwszego rzutu są inhibitory ACE lub sartany. Celem terapii jest zmniejszenie ryzyka sercowo-naczyniowego, ale także działanie nefroprotektoryjne w stosunku do drugiej, zdrowej nerki. Leczenie takie powoduje dalsze ograniczenie filtracji kłębuszkowej po stronie zwężenia. Uzupełniającymi lekami w tych warunkach są diuretyki, zwykle pętlowe. Należy pamiętać o odpowiednim dostosowaniu dawki do filtracji kłębuszkowej, tzn. zwiększyć dawkę leku w przypadku upośledzenia funkcji nerek. Ostatnio pojawiły się doniesienia o korzystnym wpływie uzupełniającego leczenia eplerenonem u pacjentów po angioplastyce.

Zespół nerczycowy

Zespół nerczycowy to zespół objawów klinicznych wynikający z białkomoczu przekraczającego 3,5g/24 h. Wiele chorób nerek i schorzeń ogólnoustrojowych prowadzi do wystąpienia nasilonego białkomoczu, zazwyczaj w wyniku uszkodzenia błony filtracyjnej w obrębie kłębuszka nerkowego. Następstwem utraty białka są: hipalbuminemia, hiperlipidemia oraz narastające obrzęki.

W patogenezie powstawania obrzęków zasadnicze znaczenie mają dwa następujące mechanizmy:

- retencja jonów sodu w obrębie cewki zbiorczej, wynikająca po pierwsze, z nadmiernej, niezależnej od aldosteronu aktywacji kanału sodowego i wtórnie zwiększenia aktywności $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP-azy}$ na przeciwległym biegunie komórki cewki zbiorczej, a po drugie – z oporności na przedsiorkowy peptyd natriuretyczny (ANP – *atrial natriuretic peptide*) wskutek obniżonego w zespole nerczycowym stężenia cGMP stanowiącego drugi przekaznik w działaniu peptydu
- obniżenie ciśnienia onkotycznego wskutek hipalbuminemii, prowadzące do przechodzenia płynu z przestrzeni naczyniowej do śródmiąższu; powoduje to stymulację układu RAA i w konsekwencji zwiększenie resorpcji sodu, a wraz z nim wody.²³

Pierwszy mechanizm, znacznie częstszy u dorosłych – obserwowany u ok. 70% pacjentów z zespołem nerczycowym – wiąże się z rozszerzeniem przestrzeni naczyniowej, drugi natomiast (spotykany u ok. 30% chorych dorosłych, a znacznie częściej u dzieci ze zmianami minimalnymi [MCD – *minimal change disease*]) – z hipowolemią.^{21,23}

Należy także pamiętać, że przesączone w obrębie kłębuszka białka ulegają zwrotnemu wchłanianiu w kanalikach nerkowych. Wskutek sprzężenia mechanizmów transportowych reabsorpcji białka towarzyszy zwrotne wchłanianie sodu. Dlatego też należy jednocześnie prowadzić terapię przeciwoobrzękową, będącą elementem leczenia objawowego, a także dążyć do ograniczenia przesączania białka w obrębie kłębuszka nerkowego, czyli stosować leczenie przyczynowe.

Przed zastosowaniem leków moczopędnych zasadnicze znaczenie ma ocena przestrzeni wewnątrznaczyniowej. Nie należy

wdrażać leczenia moczopędnego w przypadku zmniejszonej objętości krwi krążącej, gdyż może to spowodować ostrą niewydolność nerek. Zwykle w ocenie przestrzeni wewnątrznaczyniowej należy uwzględnić wartości ciśnienia tętniczego, obniżone w przypadku zmniejszenia objętości krwi krążącej. W takich sytuacjach także zwykle mamy do czynienia z prawidłową czynnością nerek i bardzo niską albuminemią.

U pacjentów ze zwiększoną objętością przestrzeni wewnątrznaczyniowej zwykle występuje upośledzenie czynności nerek ze stężeniem kreatyniny w surowicy w granicach 1,3-1,5 mg/dl, stężenie albumin nieco powyżej 20 g/l oraz podwyższone ciśnienie tętnicze.²¹

Zasadniczym elementem terapii zespołu nerczycowego jest ograniczenie podaży soli w diecie. W praktyce polega to na zaprzestaniu dosalania potraw, co pozwala ograniczyć podaż sodu do ok. 70 mmol/24 h (ok. 4 g NaCl). U pacjentów z hiperwolemią obowiązują także restrykcje płynowe. W przypadku chorych z hipowolemią powinno się stosować mniej drastyczne ograniczenia w podaży soli.²¹

Leczenie moczopędne należy prowadzić pod kontrolą masy ciała, którą najlepiej oceniać codziennie rano. Terapia powinna zapewnić redukcję o 0,5-0,75 kg/24 h.

W leczeniu zespołu nerczycowego są stosowane wszystkie grupy leków moczopędnych poza inhibitorami anhidrazy węglanowej. Zwykle w celu osiągnięcia skuteczności terapii jest wymagane kojarzenie leków z różnych grup.

Tiazydy i leki tiazydopodobne są lekami pierwszego rzutu w przypadku braku upośledzenia funkcji nerek. Hydrochlorotiazyd w dawce do 50 mg może mieć w zespole nerczycowym większą skuteczność natriuretyczną niż zwykle w przypadku chorych bez utraty białka. Niestety, długotrwała terapia tymi lekami może prowadzić do wytworzenia oporności na nie. Wówczas należy rozważyć wskazania do stosowania leków wpływających bezpośrednio na nabłonkowy kanał sodowy, czyli amiloridu bądź triamterenu. Ponadto, jak wspomniano wcześniej, stosowanie tiazydów może wiązać się z wystąpieniem hipokaliemii, hipomagnezemii oraz upośledzonej tolerancji glukozy, zwłaszcza że w leczeniu przyczynowym zespołu nerczycowego dość często stosuje się glikokortykosteroidy. Należy wspomnieć tu o korzystnym profilu tiazydów w zakresie gospodarki wapniowej.²¹

Diuretyki pętlowe są chętnie stosowane w zespole nerczycowym z powodu dużej siły ich działania sodopędnego. Jednak w zespole nerczycowym skuteczność takiego leczenia może być zmniejszona.

Przy stosowaniu doustnym należy się spodziewać upośledzenia wchłaniania leku z przewodu pokarmowego w wyniku obrzęku jego błony śluzowej. Z tego powodu chętniej stosuje się diuretyki pętlowe dożylnie, najlepiej we wlewie ciągłym. Ponadto zwiększenie objętości wody w przestrzeni pozanaczyniowej skutkuje zwiększeniem całkowitej śródmiąższowej objętości dystrybucji leku i zmniejsza tym samym dawkę leku docierającą do miejsca jego działania. Hipalbuminemia z kolei może pro-

wadzić do hipoperfuzji narządowej, co także może zmniejszać skuteczność leków pętlowych. Co więcej, lek w cewkach nerkowych może napotkać kolejną przeszkodę w postaci obecnych w systemie kanalików nefronu białek przesączonych w kłębuszku. Wiązą one lek w świetle cewki, nie pozwalając mu oddziaływać na kotransporter Na-K-2Cl.²¹

Przyczyną nieskuteczności moczopędnych leków pętlowych w zespole nerczycowym jest także zwiększona aktywność nabłonkowego kanału sodowego, powodująca nasiloną reabsorpcję sodu w dalszych odcinkach nefronu. Skuteczną metodą przezwyciężenia tego mechanizmu może być zastosowanie leków działających na tym odcinku, tj. diuretyków oszczędzających potas. Równie skuteczne może być włączenie tiazydów lub też leków tiazypodobnych (hydrochlorotiazyd do 50 mg/24 h, indapamid do 2,5 mg/24 h).²¹

W praktyce dość często oprócz diuretyków stosuje się albuminy. Ze względu na patomechanizm rozwoju obrzęków takie postępowanie wydaje się uzasadnione. Warto jednak zwrócić uwagę, że podanie albumin łącznie z furosemidem wskutek związania obu leków może ograniczyć skuteczność diuretyku. Ponadto bez usunięcia przyczyny uszkodzenia błony filtracyjnej prawie całkowita ilość podanych albumin ulega wydalaniu w ciągu 24 h, co może nasilać uszkodzenie nerek oraz dodatkowo upośledzać działanie leków moczopędnych pętlowych na skutek ich wiązania w świetle cewek nerkowych. Dlatego też obecnie wskazuje się na skuteczność albumin tylko w przypadku zespołu nerczycowego przebiegającego ze zmniejszoną objętością krwi krążącej i bardzo niskim stężeniem albumin (<15-20 g/l) w surowicy. Podanie albumin w takim przypadku (w dawce 1,5 ml/kg mc. 20% albumin w 30-60-minutowym wlewie i.v.) może przejściowo zwiększyć objętość wewnątrznaczyniową, zwiększyć perfuzję ne-

rek oraz polepszyć warunki dla działania diuretyków. W badaniach wiązało się to z poprawą diurezy, ale nie natriurezy.²¹

Podsumowanie

Leki moczopędne są wykorzystywane w leczeniu wielu schorzeń od lat. Ich rola w leczeniu nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca jest niepodważalna. Stosowane umiejętnie nie tylko wydłużają życie pacjentów i opóźniają wystąpienie powikłań, ale także poprawiają jakość życia. Umożliwiają kontrolę ciśnienia tętniczego, zmniejszenie obciążenia wstępnego i następczego serca, a w przypadku antagonistów aldosteronu – także hamowanie przebudowy mięśnia sercowego po ostrych zespołach wieńcowych.

W artykule szczególną uwagę zwrócono na stosowanie leków moczopędnych w chorobach nerek. W piśmiennictwie trudno znaleźć wyczerpujące informacje i jasne wskazówki dotyczące leczenia moczopędnego u pacjentów ze schorzeniami nefrologicznymi. Wydaje się, że przy zastosowaniu odpowiednich środków ostrożności i pełnym zrozumieniu mechanizmów działania leków moczopędnych również w chorobach nerek można prowadzić terapię w sposób bezpieczny. W przewlekłej chorobie nerek, która jest jedną z plag współczesnego świata, leki te stanowią tani i łatwo dostępny środek nefroprotektyny. Czasem pozwalają odroczyć rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, poprawiając jakość życia. Ma to także znaczenie ekonomiczne wobec narastającej liczby pacjentów wymagających leczenia nerkozastępczego, a także dość częstych powikłań takiej terapii.

Adres do korespondencji: dr n. med. Maciej Domański, Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny, ul. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin. Tel./faks (91) 466 11 96, e-mail: maciej.domanski@pum.edu.pl

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Eknoyan G. A history of edema and its management. *Kidney Int Suppl* 1997;59:S118-26.
2. Sulikowska B, Manitus J. Mechanizmy działania leków moczopędnych. W: Tykarski A, Manitus J. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. *Via Medica* 2006;27-39.
3. Ellison DH, Loffing J. Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. *Hypertension* 2009;54(2):196-202.
4. Vigen R, Weideman RA, Reilly RF. Thiazides diuretics in the treatment of nephrolithiasis: are we using them in an evidence-based fashion? *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):813-9. Epub 2010 Aug 25.
5. Wittner M, Di Stefano A, Wangemann P, et al. How do loop diuretics act? *Drugs* 1991;41 Suppl 3:1-13
6. Brater DC. Clinical pharmacology of loop diuretics. *Drugs* 1991;41, Suppl 3:14-22.
7. Donderski R, Grajewska M, Manitus J. Przegląd leków moczopędnych. W: Tykarski A, Manitus J. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. *Via Medica* 2006;40-51.
8. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, et al. Anti-aldosterone effect of torsemide. *Eur J Pharmacol* 1991;26;205(2):145-50.
9. Pitt B, Nicklas J. Loop diuretics in patients with heart failure: time to change to torsemide? *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53(6):435-7.
10. Bull MB, Laragh JH. Amiloride. A potassium-sparing natriuretic agent. *Circulation* 1968;37(1):45-53.
11. Garty H, Palmer LG. Epithelial sodium channels: function, structure, and regulation. *Physiol Rev* 1997;77(2):359-96.
12. Horisberger JD, Giebisch G. Potassium-sparing diuretics. *Ren Physiol* 1987;10(3-4):198-220.
13. Funder JW, Marver D, Stewart J, et al. The mechanism of action of spiro lactones. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1975;Suppl 2:99-101.
14. Książek A, Załuska W. Zastosowanie diuretyków w ostrej niewydolności nerek. W: Tykarski A, Manitus J. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. *Via Medica* 2006;178-185.
15. Nappi JM, Sieg A. Aldosterone and aldosterone receptor antagonists in patients with chronic heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:353-63.
16. Moller S, Henriksen JH, Bendtsen F. Pathogenetic background for treatment of ascites and hepatorenal syndrome. *Hepatol Int* 2008;2(4):416-28.
17. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1569-1574.
18. Tataw J, Saudan P. Diuretics in acute kidney failure: useful or harmful? *Rev Med Suisse* 2011;2;7(284):501-4.
19. Rutkowski B. Zastosowanie leków moczopędnych w przewlekłej niewydolności nerek. W: Tykarski A, Manitus J. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. *Via Medica* 2006;156-165.
20. Isakova T, Anderson CA, Leonard MB, et al. Diuretics, calciuria and secondary hyperparathyroidism in the Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1258-65.
21. Myśliwiec M. Zastosowanie diuretyków w zespole nerczycowym. W: Tykarski A, Manitus J. Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. *Via Medica* 2006;166-177.
22. Ortega LM, Materson BJ. Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Am Soc Hypertens* 2011;5(3):128-36.
23. Koomans HA. Pathophysiology of oedema in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 6:vi30-2.