

## 19 Leki moczopędne

Najczęściej przepisywane pacjentom leki z grupy leków moczopędnych to tiazidy i diuretyki pętlowe. Najważniejszymi wskazaniami do ich stosowania są: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca oraz obrzęki o podłożu sercowym, wątrobowym i nerkowym.

Wyniki nowszych badań przyczyniły się do tego, że tiazydowe leki moczopędne stosowane są coraz częściej w początkowej fazie terapii nadciśnienia – zgodnie z aktualnymi zaleceniami dotyczącymi leczenia tej choroby. Szeroko zakrojone badanie ALLHAT, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych z udziałem łącznie 42 418 pacjentów, potwierdziło zaskakująco dobre działanie leków moczopędnych w porównaniu z innymi grupami leków obniżających ciśnienie krwi. Badania ALLHAT uzyskały istotne poparcie ze strony National High Blood Pressure Education Program (Narodowego Programu Edukacji Nadciśnienia) (raport JNC 7), który zaleca stosowanie tiazydowych leków moczopędnych osobno lub w połączeniu z innymi lekami obniżającymi ciśnienie jako fazę początkową leczenia większości pacjentów dotkniętych nadciśnieniem przebiegającym bez komplikacji. Ze względu na ogromną presję obniżania kosztów w służbie zdrowia przepisywanie tańszych leków moczopędnych jest silnie propagowane szczególnie przez instytucje finansujące leczenie.

### Opis przypadku

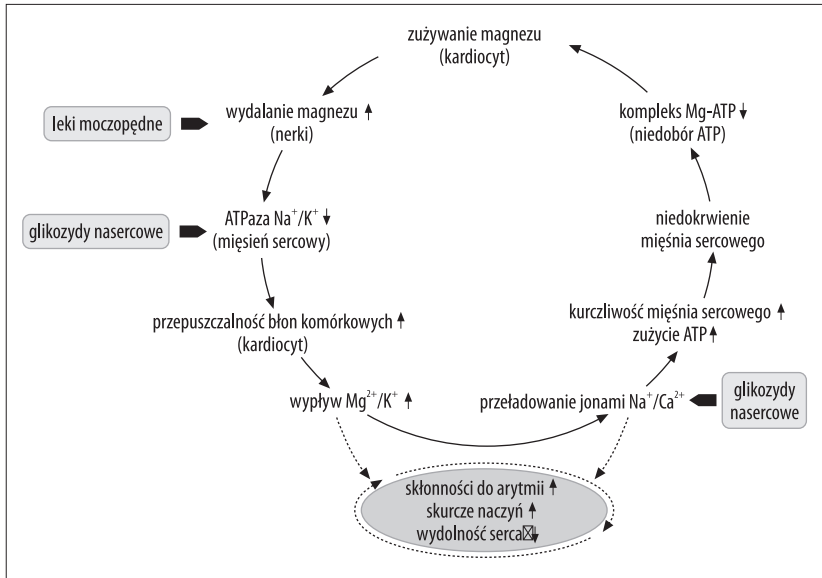
55-letni pacjent, Peter H., był od dłuższego czasu leczony tiazydowym lekiem moczopędnym z powodu nadciśnienia krwi. Od pewnego czasu pan H. zgłasza, że częściej cierpi z powodu skurczów mięśni łydek, zwłaszcza w nocy. Farmaceucie G. wiadomo, że tiazydowe i pętlowe leki moczopędne mogą nasilać wydalanie z organizmu składników mineralnych – magnezu i potasu. Zaburzenia gospodarki magnezu i potasu mogą prowadzić nie tylko do występowania kurczy mięśni, ale również do obciążenia serca i układu krążenia, co z kolei przeciwdziała pożądanemu efektowi terapeutycznemu. Farmaceuta G. wyjaśnił panu H. interakcje zachodzące między lekiem a gospodarką magnezu i zalecił pacjentowi regularne przyjmowanie preparatu zawierającego magnez. Podczas następnej wizyty lekarskiej pan H. powinien koniecznie zgłosić występujący problem. W przypadku tego pacjenta z pewnością celowa byłaby kontrola poziomu elektrolitów – magnezu i potasu – w osoczu krwi (jeszcze lepiej: zawartości elektrolitów w erytrocytach).

Wszystkie leki moczopędne mogą wywoływać zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej w organizmie. Spośród leków moczopędnych przepisywanych pacjentom największy udział stanowią tiazydy i diuretyki pętlowe. Przyjmowanie tiazydowych i pętlowych leków moczopędnych może prowadzić do utraty znacznych ilości magnezu i potasu (rys. 19.1). Niedobór magnezu ma ogromne znaczenie, ponieważ pociąga za sobą niedobór potasu. W przypadku niedoboru magnezu, jony potasu wyciekają z komórek niczym woda z dziurawego wiadra, po czym zostają wydalone z organizmu wraz z moczem. Skutkiem takiego stanu rzeczy są zaburzenia przewodnictwa bodźców w mięśniu sercowym i mięśniach szkieletowych, których pierwszymi objawami są często kurcze łydek, występujące w nocy. W przypadku wystąpienia tego typu sygnałów ostrzegawczych należy najpierw ponownie uzupełnić magazyny magnezu w organizmie, ponieważ magnez reguluje komórkową homeostazę potasu poprzez ATPazę  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ . W przeciwnym przypadku zaburzenia gospodarki magnezu i potasu mogą się nasilać, co może objawiać się m.in. zaburzeniami rytmu serca lub wzrostem ciśnienia krwi. W przypadku niedoboru magnezu lub potasu należy się również liczyć z zaburzeniami tolerancji glukozy, co powoduje obciążenie organizmu dodatkowym czynnikiem ryzyka dla serca i naczyń krwionośnych.

W trakcie terapii prowadzonej przy użyciu leków moczopędnych oprócz zaburzeń gospodarki elektrolitowej należy liczyć się, wskutek nasilonego przepływu moczu, ze stratami rozpuszczalnych w wodzie pierwiastków śladowych (np. cynku) i witamin (m.in. witaminy  $\text{B}_1$ , kwasu foliowego).

Tab. 19.1 Grupy leków moczopędnych

Tiazydy i ich analogi	Hydrochlorotiazyd (HCT), ksypamid, indapamid
Pętlowe leki moczopędne	Furosemid, torasemid, piretanid, kwas etakrynowy
Leki moczopędne oszczędzające jony potasu	Antagoniści aldosteronu: spironolakton (również w połączeniu z furosemidem) Pochodne cykloamidyny: triamteren, amilorid



Rys. 19.1 Zaburzenia gospodarki magnezu powodowane przez leki moczopędne i glikozydy nasercowe

## 19.1 Tiazydy, pętłowe leki moczopędne a magnez i potas

### Tiazydowe i pętłowe leki moczopędne zwiększają ryzyko wystąpienia hipomagnezemia i/lub hipokaliemii

**Mechanizm** Tiazydy i pętłowe leki moczopędne prowadzą do strat magnezu i potasu w nerkach.

**Skutki** Hipokaliemia (< 3,5 mmol/l), hipomagnezemia (< 0,8 mmol/l, prawidłowy poziom magnezu oznacza wartości stężeń około 0,9 mmol/l); występujące w nocy skurcze łydek, osłabienie mięśni, zaparcia, warunki sprzyjające występowaniu arytmii, zaburzenia tolerancji glukozy.

**Wskazówki** Zasadniczo zaleca się regularne przyjmowanie preparatu magnezu (200-400 mg dziennie, drogą doustną, w postaci cytrynianu lub bursztynianu), w celu przedwczesnego wy-

równania jatrogennych strat magnezu. Ponieważ niedobór magnezu prowadzi do wewnątrzkomórkowego niedoboru potasu wskutek wpływu na ATPazę  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ , w pierwszej kolejności należy skorygować gospodarkę magnezu poprzez wprowadzenie odpowiedniego suplementu. Następnie można poprawić poziom potasu w organizmie, spożywając duże ilości pokarmów pochodzenia roślinnego (np. ziemniaki, sałata, banany).

W przypadku długotrwałej terapii pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i/lub nadciśnieniem niedobory magnezu i potasu mają duże znaczenie kliniczne, ponieważ hipokaliemia i/lub hipomagnezemia mogą sprzyjać występowaniu zaburzeń rytmu serca i nasilać oporność organizmu na działanie insuliny. W trakcie terapii prowadzonej za pomocą leków moczopędnych należy starannie kontrolować poziom potasu i magnezu w organizmie, a w razie konieczności – korygować je poprzez podawanie pacjentom uzupełniających dawek tych składników drogą doustną.

## 19.2 Tiazydy i homocysteina

### Tiazydowe leki moczopędne powodują wzrost stężenia homocysteiny w osoczu krwi

- Mechanizm** Nasilone wydalanie kwasu foliowego, witaminy  $\text{B}_6$  i witaminy  $\text{B}_{12}$  w nerkach.
- Skutki** Spadek stężenia kwasu foliowego, witaminy  $\text{B}_6$  i witaminy  $\text{B}_{12}$  w osoczu krwi; hiperhomocysteinemia ( $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ ).
- Wskazówki** W trakcie terapii prowadzonej przy użyciu hydrochlorotiazydu lub analogów tiazydu warto zalecić przyjmowanie towarzyszącej dawki suplementu kwasu foliowego (0,4-1 mg dziennie) w połączeniu z witaminą  $\text{B}_6$  i  $\text{B}_{12}$ , w celu zapobiegania powodowanym przez leki stratom witamin grupy B oraz w celu skompensowania wzrostu stężenia toksycznego dla naczyń krwionośnych aminokwasu – homocysteiny.

W losowym badaniu, przeprowadzonym z udziałem 40 pacjentów z nadciśnieniem, badano wpływ terapii prowadzonej przy użyciu HCT lub kaptoprilu na stężenie homocysteiny w osoczu krwi oraz na parametry określające pracę nerek – kreatyninę i cystatynę C. Po trwającym miesiąc leczeniu wzrost stężenia homocysteiny w osoczu krwi pacjentów leczonych za pomocą HCT wynosił przeciętnie 16%. Zaobserwowano również wzrost stężeń kreatyniny i cystatyny C. Kaptopril, będący inhibitorem ACE, nie miał natomiast żadnego wpływu na stężenie homocysteiny w osoczu krwi.

### 19.3 Furosemid i witamina B<sub>1</sub>

#### Utrata tiaminy powodowana przez furosemid

**Mechanizm** Furosemid wpływa niekorzystnie na wchłanianie tiaminy przez komórki mięśnia sercowego. Furosemid znacznie zwiększa wydalanie tiaminy w nerkach. Wskazówka: przyczyną utraty tej witaminy wskutek działania leku jest przede wszystkim niska masa cząsteczkowa oraz słabe wchłanianie zwrotne witaminy rozpuszczalnej w wodzie.

**Skutki** Niedobór tiaminy (aktywność transketolazy erythrocytowej ↓); gorsze funkcjonowanie mięśnia sercowego (np. niewydolność serca ↑, schorzenia mięśnia sercowego); warunki sprzyjające wystąpieniu kwasicy mleczanowej.

**Wskazówki** W trakcie terapii prowadzonej przy użyciu leków moczopędnych, należy oprócz magnezu przyjmować również witaminę B complex zawierającą tiaminę, kwas foliowy, witaminy B<sub>6</sub> i B<sub>12</sub> w celu ułatwienia pracy serca oraz wyrównania strat powodowanych przez lek; kwas foliowy należy przyjmować w szczególności podczas przyjmowania połączeń hydrochlorotiazyd-triamteren! Rozpuszczalna w tłuszczach i wykazująca dobrą farmakokinetykę i farmakodynamikę benfotiamina (prolek tiaminy) jest substancją szczególnie dobrze nadającą się do zastosowania drogą doustną jako preparat wyrównujący niedobory witaminy B<sub>1</sub>.

Mięsień sercowy ma największą w ludzkim organizmie zawartość witaminy B<sub>1</sub>, wynoszącą od 3 do 8 µg/g. W badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów otrzymujących furosemid z powodu chorób sercowo-naczyniowych (np. niewydolność serca) można było wykazać występowanie niedoborów tiaminy na podstawie znacznego spadku aktywności transketolazy erythrocytowej (ETK) w pełnej krwi. Spośród witamin grupy B szczególnie zagrożona ryzykiem występowania spadków stężeń do zakresu mającego znaczenie kliniczne jest witamina B<sub>1</sub> z racji niewielkiej możliwości jej magazynowania w organizmie (25-30 mg) oraz szybkiego zużywania. Obserwacja ta oznacza, że utajone niedobory tiaminy są bardzo rozpowszechnionym zjawiskiem. Niedostateczną ilość tiaminy przyjmuje aż 30% populacji, dotyczy to przede wszystkim osób starszych. Niedobór tiaminy wywołany przez leki moczopędne może również ułatwiać powstawanie lub nasilanie się niewydolności serca (→ choroba „beri-beri” mięśnia sercowego). Podczas przyjmowania dawek tiaminy (200 mg dziennie, drogą doustną) przez pacjentów leczonych furosemidem z powodu zastoinowej niewydolności serca obserwowano nie tylko poprawę wyników laboratoryjnych wskazujących na niedobór tiaminy, ale również poprawę wartości frakcji wyrzutowej lewej komory serca (LVEF).

## 19.4 Spironolakton i potas

### Niekontrolowane przyjmowanie potasu stwarza zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii

**Mechanizm** Spironolakton będący antagonistą aldosteronu powoduje zablokowanie działania tego związku w kanaliku dalszym nefronu, a ponadto wiąże się w cewce zbiorczej z receptorem cytoplazmatycznym, konkurując o dostęp do tego receptora z aldosteronem. Z tego powodu aldosteron nie może wnikać razem ze swoim receptorem do jądra komórkowego. Zahamowana zostaje biosynteza białek, indukowana przez aldosteron. Skutkiem tego zjawiska jest osłabienie wchłaniania sodu oraz jednoczesne osłabienie wydalania potasu. W tej sytuacji niekontrolowane samoleczenie dodatkowo preparatem potasu prowadzi do adytywnego zatrzymywania potasu w organizmie oraz do wzrostu stężenia potasu w osoczu krwi.

**Skutki** Ryzyko wystąpienia hiperkaliemii oraz zaburzeń neuro-mięśniowych i sercowo-naczyniowych (np. bradykardia, blok przedsionkowo-komorowy).

**Wskazówki** Niekontrolowane samoleczenie preparatami potasu jest niewskazane w trakcie terapii prowadzonej przy użyciu leków moczopędnych zatrzymujących potas w organizmie (podobne stwierdzenie dotyczy również przyjmowania połączenia triamteren/bemetyzyd oraz inhibitorów ACE).

Wyraźnie zwiększone ryzyko wystąpienia hiperkaliemii występuje również wtedy, gdy spironolakton jest przyjmowany razem z inhibitorami ACE lub antagonistami  $AT_1$  (→ badanie RALES, niewydolność serca) (rozdz. 14).

## 19.5 Triamteren/HCT i kwas foliowy

### Antagonizm triamterenu i kwasu foliowego

**Mechanizm** Triamteren, będący pochodną cykloamidyny, wykazuje efekt zatrzymywania potasu w organizmie podobny do obserwowanego w przypadku antagonistów aldosteronu. Ze względu na słabe działanie moczopędne lek ten jest stosowany głównie w połączeniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi (np. hydrochlorotiazyd/triamteren), co ma na celu skompensowanie działania prowadzącego do wydalania potasu z organizmu. Triamteren może osłabiać wchłanianie kwasu foliowego oraz pogarszać farmakokinetykę i farmakodynamikę tego związku, co spowodowane jest działaniem antagonistycznym w stosunku do kwasu foliowego. Tiazydy dodatkowo nasilają wydalanie w nerkach witamin grupy B rozpuszczalnych w wodzie.

**Skutki** Niedobór kwasu foliowego (stężenie w osoczu krwi: < 3,5 ng/ml, stężenie w erytrocytach < 250 ng/ml), hiperhomocysteinemia ( $\geq 10 \mu\text{mol/l}$ ); obecność nadmiernie segmentowanych granulocytów, posiadających polimorficzne jądra komórkowe; makrocytowa niedokrwistość niedobarwliwa (niedokrwistość megaloblastyczna).

**Wskazówki** W trakcie terapii prowadzonej przy użyciu leków moczopędnych, a zwłaszcza połączeń tiazydów i triamterenu, należy regularnie przyjmować preparat multiwitaminowy zawierający kwas foliowy (0,4-1 mg dziennie, drogą doustną) oraz witaminę B<sub>12</sub>.

## 19.6 Cynk i leki moczopędne

### Leki moczopędne powodują utratę cynku w nerkach

**Mechanizm** Nasilenie wydalania cynku w nerkach powodowane przez tiazydy (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, bendroflumetiazyd), pętlowe leki moczopędne (np. furosemid, bumetanid) i leki moczopędne zapobiegające utracie potasu (np. triamteren).

**Skutki** Wzrost ilości cynku wydalanego wraz z moczem; lekki spadek stężenia cynku w osoczu krwi (stężenie cynku w surowicy/osoczu może stanowić czuły wskaźnik poziomu cynku w organizmie); spadek stężenia cynku w erytrocytach i komórkach odpowiedzialnych za obronę organizmu (np. monocytach); w przypadku długotrwałego leczenia, zwłaszcza u osób starszych, nie można wykluczyć wystąpienia zaburzeń zmysłów węchu i smaku oraz niekorzystnego wpływu na stan układu odpornościowego.

**Wskazówki** W trakcie długotrwałej terapii prowadzonej przy użyciu leków moczopędnych godne polecenia jest regularne uzupełnianie poziomu cynku w organizmie (np. 10 mg cynku dziennie, drogą doustną).

W badaniach nad długotrwałym leczeniem różnymi lekami moczopędnymi udało się zaobserwować wyraźny wzrost dziennej ilości cynku wydalanego wraz z moczem. Badanie prowadzone z udziałem 9 pacjentów z nadciśnieniem wykazało już po 2-tygodniowym przyjmowaniu hydrochlorotiazydu, bendroflumetiazydu lub chlortalidonu znaczny wzrost ilości cynku wydalanego w nerkach. Rolę parametru kontrolnego w tym badaniu pełniła ilość wydalanego cynku przed rozpoczęciem przyjmowania



leku moczopędnego (średnia ilość cynku wydalanego z moczem w okresie 24 godzin wynosiła 480  $\mu\text{g}$ ). Ilość cynku wydalanego w trakcie terapii prowadzonej przy użyciu tiazydowego leku moczopędnego wzrastała średnio o około 300  $\mu\text{g}$ , osiągając poziom 780  $\mu\text{g}$  (chlorowodorek tiazydu: 770  $\mu\text{g}$ , bendroflumetiazyd: 770  $\mu\text{g}$  i chlortalidon: 790  $\mu\text{g}$  w czasie 24 godzin). Pętlowe leki moczopędne i leki moczopędne oszczędzające jony potasu prowadziły do utraty mniejszej (w porównaniu z tiazydowymi lekami moczopędnymi) ilości cynku, jednak w przypadku długotrwałej terapii strat tych nie należy lekceważyć. Również badania prowadzone na zmarłych pacjentach pozwalają stwierdzić, że trwająca dłużej niż 6 miesięcy terapia prowadzona przy użyciu leków moczopędnych powoduje zużycie fizjologicznego zapasu cynku znajdującego się w różnych organach, takich jak serce, wątroba i nerki.

W trakcie 16-tygodniowej terapii prowadzonej przy użyciu tiazydowego leku moczopędnego – klopamidu (dawka 5 mg dziennie) stężenie cynku w erytrocytach spadało z poziomu 73,8  $\mu\text{mol/l}$  do 52,2  $\mu\text{mol/l}$ . Jednocześnie można było zaobserwować spadek stężenia cynku w osoczu krwi z poziomu 15,75  $\mu\text{mol/l}$  do 13,4  $\mu\text{mol/l}$ .