

<sup>1</sup>Katedra Chemii i Biochemii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>2</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>3</sup>Katedra Ratownictwa Medycznego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Jak diuretyki działają na ścianę naczyń krwionośnych — czy mamy nowe argumenty na rzecz stosowania dawno poznanych leków w nadciśnieniu tętniczym?

## Diuretics' influence on blood vessels — have we got new arguments promoting administration of diuretics in arterial hypertension?

### Summary

Action of many antihypertensive drugs (i.e. angiotensin-converting enzyme inhibitors — ACE-I, calcium antagonists — A-Ca<sup>2+</sup>) concerning their influence on the wall of blood vessels is relatively well known, but diuretics' activity as for blood vessels is currently still investigated.

The aim of the present study was investigation of direct and indirect mechanisms of diuretics' influence on the wall of blood vessels, especially regarding treatment of essential arterial hypertension (HA). Different groups of diuretics (loop diuretics, thiazide-like diuretics, aldosterone receptor antagonists and inhibitor of epithelial sodium channel) were analysed as for following mechanisms:

1. Effects mediated by calcium ions,
2. Influence on renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS),
3. Influence on endothelin-1 concentration,
4. Effect on nitric oxide (NO),
5. Influence on natriuretic peptides (ANP, BNP),
6. Diuretics and immune/inflammatory processes associated with endothelium,
7. Effect on coagulation processes,
8. Influence on lipid and glucose profile.

**key words:** diuretics, arterial hypertension, blood vessels' wall  
*Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 5, pages 428–434.*

Historia stosowania środków moczopędnych w terapii nadciśnienia tętniczego wiąże się z nazwiskiem wybitnego klinicyisty Edwarda Freisa, który w 1957 roku podczas Amerykańskiego Kongresu Kardiologicznego przedstawił wstępne wyniki stosowania chlotrotiazidu. Wprowadzenie środków moczopędnych (hydrochlorotiazidu) do terapii nadciśnienia tętniczego nastąpiło już po 2 latach, a więc w 1959 roku, stanowiąc przełom w leczeniu tego schorzenia.

W 50. rocznicę odkrycia środków moczopędnych warto poświęcić im nieco uwagi i przeanalizować ostatnio poznane kierunki działania tych „nestorów” farmakoterapii nadciśnienia tętniczego, opisywanych pierwotnie na łamach czasopisma „JAMA” jako leki: „których główny mechanizm działania polega na uwalnianiu sodu i chloru do moczu”.

Jednym z najnowszych osiągnięć współczesnej farmakoterapii tego schorzenia jest wyjaśnienie wpływu środków hipotensyjnych na ścianę naczyń krwionośnych. Oddziaływanie na ścianę naczyniową jest szczególnie dobrze zbadane w odniesieniu do inhibitorów konwertazy angiotensyny i antagonistów wapnia, natomiast wpływ diuretyków stanowi nadal przedmiot intensywnych badań.

Celem pracy było przedstawienie czytelnikowi najnowszych badań dotyczących bezpośrednich i pośrednich mechanizmów działania środków moczopędnych na ścianę naczyń krwionośnych w aspekcie leczenia nadciśnienia tętniczego. Na podstawie dostępnych danych piśmiennictwa przedstawiono po-

Adres do korespondencji: dr med. Hanna Kara-Perz  
ul. Dąbrowskiego 79/601, 60–529 Poznań  
tel.: (0 61) 85–46–851  
faks: (0 61) 85–46–854  
e-mail: hkp@op.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

tencjalne korzystne lub niekorzystne mechanizmy działania naczyniowego różnych grup diuretyków (diuretyków pętlowych, środków tiazydowych, antagonistów receptorów aldosteronu i inhibitora endotelialnego kanału sodowego) w terapii tego schorzenia.

Mechanizmy działania środków moczopędnych na ścianę naczyń krwionośnych obejmują:

- oddziaływanie poprzez jony wapnia;
- oddziaływanie na układ renina–angiotensyna–aldosteron;
- wpływ na stężenie endoteliny-1;
- wpływ na tlenek azotu;
- oddziaływanie na peptydy natriuretyczne (ANP, BNP);
- wpływ na reakcje immunologiczno-zapalne związane ze śródbłonkiem;
- oddziaływanie na czynniki układu krzepnięcia zależne od śródbłonka;
- wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową.

### Oddziaływanie diuretyków przez jony wapnia ( $Ca^{2+}$ )

Prace badawcze dowiodły, że środki tiazydowe obniżają opór naczyniowy przez hamowanie działania układu białko Rho–kinaza Rho, co prowadzi do obniżenia wrażliwości miozyny na  $Ca^{2+}$ .

Aktywacja białka Rho, związanego z regulacją zależnego od aktyny i miozyny skurczu mięśni gładkich, i jego efektor, kinazy Rho, hamuje aktywność fosfatazy łańcucha lekkiego miozyny (poprzez jej fosforylację), w wyniku czego wzrasta wrażliwość na  $Ca^{2+}$ . Tak więc długotrwała inhibicja układu białko Rho–kinaza Rho powoduje wazodylatację z następczą redukcją ciśnienia tętniczego.

Działanie takie zaobserwowano podczas stosowania tiazydowych środków moczopędnych (chlortalidon, hydrochlorotiazid) u szczurów z nadciśnieniem tętniczym indukowanym angiotensyną II lub noradrenaliną [1]. Zanotowana redukcja ciśnienia tętniczego po tygodniu stosowania chlortalidonu w dawce 0,38 mg/kg/d. lub hydrochlorotiazidu (0,18 mg/kg/d.) była porównywalna z obserwowaną po podaniu inhibitora kinazy Rho (1 mg/kg/d.). Interesujące było, iż chlortalidon i hydrochlorotiazid — tak jak i inhibitor kinazy Rho — zmniejszały, proporcjonalnie do dawek, skurcz naczyniowy w naczyniach z prawidłowym śródbłonkiem i w pierścieniu aortalnym pozbawionym śródbłonka naczyniowego, co przemawia za bezpośrednim wpływem badanych substancji na mięśniówkę naczyń krwionośnych. Po-

nieważ nie obserwowano istotnego wpływu tiazydów na stężenie jonów wapnia wewnątrzkomórkowego, efekty ich działania powiązano z wpływem na układ białko Rho–kinaza Rho. Hipoteza ta znalazła potwierdzenie w postaci istotnej redukcji stężenia Rho mRNA i Rho kinazy mRNA w następstwie zastosowania chlortalidonu lub hydrochlorotiazidu [1].

Godny podkreślenia jest fakt podwyższenia stężeń naczyniowej kinazy Rho mRNA w modelach doświadczalnych nadciśnienia tętniczego: samoistnym, indukowanym angiotensyną II, podanym na udar mózgu [2–4].

### Oddziaływanie środków moczopędnych na układ renina–angiotensyna–aldosteron

#### Wpływ na aktywność reninową osocza i stężenie aldosteronu

Powszechnie znany jest fakt, iż diuretyki powodują wzrost aktywności reninowej osocza (PRA, *plasma renin activity*) i stężenia aldosteronu (Ald), co stanowi logiczną konsekwencję obniżenia objętości wewnątrznaczyniowej. Pamiętając o niekorzystnych efektach nadmiernej aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) (wzrost śmiertelności i chorobowości) jako następstwa długotrwałego stosowania pętlowych środków moczopędnych, w niektórych pracach badawczych u osób z niewydolnością serca podjęto próby odstawienia furosemidu [5, 6].

W badaniu Galve i wsp. [5] w trakcie 3-miesięcznego okresu po zaprzestaniu podawania furosemidu 26 pacjentom ze stabilną niewydolnością serca ze zmniejszeniem frakcji skurczowej (EF [*ejection fraction*] < 45%), aż 17 pacjentów (65%) dobrze tolerowało odstawienie leku. Nie zanotowano istotnych zmian częstości pracy serca, wysokości skurczowego ciśnienia tętniczego, zaobserwowano natomiast wzrost ciśnienia tętniczego rozkurczowego. Uzyskano poprawę w zakresie wielu parametrów biochemicznych, m.in. stężenia kreatyniny, mocznika, glukozy, a także istotne obniżenie PRA ( $4,19 \pm 5,96$  do  $2,88 \pm 4,98$  ng/ml,  $p = 0,026$ ). Nie wykazano zmian stężeń Ald, wazopresyny, ET-1 i noradrenaliny (NA), istotnie wzrosło natomiast stężenie przedsiorkowego peptydu natriuretycznego (ANP, *atrial natriuretic peptide*), co jest zmianą niekorzystną.

Inne badanie [6] dotyczyło grupy 29 pacjentów z niewydolnością rozkurczową serca, prawidłową frakcją wyrzutową oraz brakiem klinicznych cech zastoiny krążenia. U 19 osób odstawiono furosemid.

Podczas 3-miesięcznej oceny 15 z nich nie wymagało ponownego zastosowania leku. W grupie tej zaobserwowano istotne obniżenie PRA ( $3,21 \pm 0,80$  do  $1,60 \pm 0,30$  nmol/l/h,  $p < 0,05$ ), które korelowało ze spadkiem ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego. Zanotowano także nieistotne statystycznie obniżenie stężenia Ald ( $0,4 \pm 0,11$  do  $0,22 \pm 0,03$  nmol/l,  $p = 0,1$ ) oraz przejściowy wzrost masy ciała, stężenia NA i ANP. Wśród osób, u których kontynuowano terapię furosemidem obserwowano nieistotny statystycznie wzrost PRA ( $2,39 \pm 1,1$  do  $3,88 \pm 2,44$  nmol/l/h) i stężenia Ald ( $0,27 \pm 0,04$  do  $0,42 \pm 0,26$  nmol/l).

Należy pamiętać jednak, że wzrost PRA jest korzystny w aspekcie dołączenia do terapii środkami moczopędnymi leków z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny.

### Blokada receptorów aldosteronu

Postęp włóknienia, przebudowa sercowo-naczyniowa oraz nasilenie wykładników stresu oksydacyjnego w nadciśnieniu tętniczym związanym z podwyższonym stężeniem Ald jest nie tylko następstwem nadmiernej stymulacji receptorów Ald, ale wynika także z pobudzenia receptorów ET-1 typu A (r. ET-A) [7–9]. Także znaczne zaawansowanie zmian w nerkach w przebiegu tej postaci nadciśnienia tętniczego wynika z nasilenia procesu zapalnego stymulowanego nadmierną aktywacją przez Ald receptorów ET-1 typu A [9]. Wykazano, iż zastosowanie antagonisty receptorów Ald (spironolaktonu) lub antagonisty receptorów ET-A wiąże się z normalizacją przedstawionych powyżej odchyleń [7, 9].

### Wpływ diuretyków na stężenie ET-1

W modelu doświadczalnym nadciśnienia tętniczego u szczurów [10] następstwem infuzji inhibitora  $11\text{-}\beta$ -hydroksysteroidowej dehydrogenazy (enzym odpowiadający za przekształcenie glikokortykosteroidów do niewiążących się z receptorami metabolitów) było zaburzenie zależnej od śródbłonka naczyniowego wazorelaksacji. Zaobserwowano między innymi wzrost tkankowego stężenia ET-1. Podanie antagonistów receptorów Ald — spironolaktonu w dawce  $5,8 \pm 0,6$  mg/kg/d. lub eplerenonu w dawce  $182 \pm 13$  mg/kg/d. wiązało się z powrotem tkankowych stężeń ET-1 do wartości wyjściowych.

Natomiast pierwsze doniesienie o korzystnym wpływie środków moczopędnych na stężenie ET-1 u ludzi zostało przedstawione na łamach „Hypertension” [11]. W badaniu tym u 20 osób rasy czarnej z nadciśnieniem tętniczym w następstwie podawania

spironolaktonu w dawce 25 mg/d. przez 9 tygodni zanotowano istotny spadek stężenia omawianego peptydu. Obserwacja ta, chociaż poczyniona na bardzo małej grupie pacjentów, budzi jednak zainteresowanie, gdyż nie potwierdza wcześniejszych wyników badania *Randomised Aldactone Evaluation Study* (RALES), w którym nie zanotowano obniżenia stężenia ET-1 u osób z niewydolnością serca poddanych terapii spironolaktonem.

Także w omówionym już badaniu Galve i wsp. [5] odstawienie furosemidu u osób z niewydolnością serca nie wywołało zmiany stężenia omawianego parametru.

Aktualnie, wobec rozbieżności danych z piśmiennictwa, trudno jednoznacznie ocenić, w jakim stopniu i w przypadku których schorzeń diuretyki wpływają na stężenie ET-1.

### Wpływ leków moczopędnych na tlenek azotu

W niezwykle interesującej pracy Turnera i wsp. [12] badano zależność między polimorfizmem genów między innymi genu śródbłonkowej syntazy tlenku azotu (NO) (Glu 298 Asp) a odpowiedzią hipotensyjną na leczenie hydrochlorotiazylem. Grupę badaną stanowiło 291 osób rasy czarnej i 294 pacjentów rasy białej z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym. Częstsze występowanie allelu Asp298 śródbłonkowej syntazy NO zanotowano u osób rasy białej. Obecność tego allelu wiązała się z istotną statystycznie większą redukcją ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego w następstwie stosowania środków tiazydowych. Średnie obniżenie ciśnienia rozkurczowego u pacjentów homozygotycznych Asp 298/Asp 298 wynosiło  $8,6 \pm 0,4$  mm Hg i było istotnie znacznie niższe niż u osób homozygotycznych Glu 298/Glu 298 i heterozygotycznych Glu 298/Asp 298, u których redukcja ciśnienia rozkurczowego wynosiła  $7,1 \pm 0,6$  mm Hg,  $p = 0,034$ .

Tak więc polimorfizm śródbłonkowej syntazy NO Glu 298 Asp może w istotny sposób wpływać na efektywność tiazydowych środków moczopędnych w terapii nadciśnienia tętniczego.

W wielu pracach badawczych zaobserwowano także wyraźny wpływ środków moczopędnych na syntezę NO.

W badaniu Kobayashi i wsp. [13] eplerenon stosowany przez 5 tygodni w dawkach 10, 30 i 100 mg/kg/d. u szczurów z nadciśnieniem tętniczym sodowazliwym nasilał — niezależnie od dawki — produkcję mRNA syntazy NO w mechanizmie hamowania kinazy Rho.

Także w badaniu Hao i wsp. [14] lek ten wzmacniał ekspresję genu syntazy NO szczurów z nadciśnieniem nerkowopochodnym.

Zwiększenie syntezy NO zanotowano również w następstwie stosowania tiazydowych środków moczopędnych [15] u szczurów z nadciśnieniem wywołanym długotrwałym podawaniem mineralokortykosteroidów w połączeniu z dietą bogatosodową. W badaniu tym stwierdzono wyraźną zależność między redukcją ciśnienia tętniczego a nerkową produkcją NO.

### Wpływ środków moczopędnych na peptydy natriuretyczne (ANP, BNP)

Wpływ peptydów natriuretycznych na ścianę naczyniową obejmuje między innymi ich działanie wazorelaksacyjne oraz pośrednie oddziaływanie w następstwie hamowania aktywności układu RAA, układu współczulnego, ET i wazopresyny.

W bardzo interesującym doświadczeniu Enomoto i wsp. [16] eplerenon (100 mg/kg/d.) zastosowany u szczurów po zawale serca obniżył aktywność transkrypcyjną i ekspresję mRNA genów ANP i BNP.

Również u ludzi zanotowano wpływ leków moczopędnych na stężenie ANP [17]. Badanie dotyczyło 12 osób powyżej 60 roku życia ze źle kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, u których dodanie do aktualnie stosowanej terapii hipotensyjnej furosemidu (20–100 mg/d.) powodowało normalizację ciśnienia tętniczego skurczowego i rozkurczowego u 67% pacjentów. W grupie tej zauważono istotne obniżenie stężenia ANP ( $101 \pm 28$  do  $58 \pm 11$  pg/ml,  $p = 0,01$ ) oraz znamienne spadki masy ciała, wzrost PRA i stężenia Ald. Wymienione efekty kliniczne i humoralne stosowania furosemidu powiązano jednak z obniżeniem objętości wewnątrznaczyniowej, a nie z działaniem na ścianę naczynia.

### Diuretyki a reakcje immunologiczno-zapalne związane ze śródbłonkiem

Jak wiadomo utlenione cząsteczki cholesterolu frakcji LDL odgrywają istotną rolę w patogenezie miażdżycy, zwiększając między innymi śródbłonkową ekspresję cząstek adhezyjnych, takich jak: ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*) i VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*). Kluczowym elementem indukcji cząstek adhezyjnych są lecytynopodobne receptory utlenionych LDL (LOX-1 — *lectin-like oxidized LDL receptor-1*). We wspomnianym już badaniu Kobayashi i wsp. [13] stwierdzono wyższą ekspresję tkankową LOX-1,

ICAM-1, VCAM-1 u szczurów z nadciśnieniem tętniczym sodowrażliwym (DS) w porównaniu ze szczurami sodoopornymi (DR). Zastosowanie eplerenonu w dawkach 10, 30 lub 100 mg/kg/d. wywołało istotną redukcję wyżej wymienionych parametrów u DS szczurów. Interesujące jest, iż obniżenie białkomoczu, zahamowanie zmian w nerkach o charakterze stwardnienia kłębuszkowego, miażdżycy naczyń tętniczych i zmian cewkowo-śródmiaższowych obserwowano we wszystkich grupach leczonych eplerenonem, także przy mniejszych dawkach leku, które nie spowodowały redukcji ciśnienia tętniczego.

Również wyniki innych badań [18] wskazują, iż eplerenon obniża ekspresję ICAM-1 u szczurów z nadciśnieniem tętniczym stymulowanym sodem i aldosteronem.

Parametry procesu zapalnego były także przedmiotem badania Sanz-Rosa i wsp. [19], którzy zaobserwowali zarówno podwyższone osoczowe stężenia, jak i wzmożoną tkankową ekspresję mRNA interleukiny IL-1, IL-6 i czynnika martwicy guza TNF- $\alpha$  u szczurów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym (SHR, *spontaneously hypertensive rats*). Podczas 10-tygodniowej terapii eplerenonem w dawce 100 mg/kg/d. uzyskano istotną osoczną i tkankową redukcję w zakresie trzech ocenianych cytokin. W badanej grupie SHR zanotowano także zaburzenie równowagi układu czynnika jądrowego NF [kappa] B i inhibitora I [kappa] B z tendencją do normalizacji po zastosowaniu eplerenonu.

Podobnych obserwacji dokonali także badacze oceniający nasilenie procesu zapalnego u szczurów z nadciśnieniem tętniczym stymulowanym sodem i aldosteronem [20]. Stosowanie eplerenonu (100 mg/kg/d.) obniżyło ekspresję genów czynników zapalnych, między innymi: IL-1, IL-6 i MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*).

Warte zanotowania jest, iż lek ten redukuje także ekspresję P selektyny w niewydolności krążenia u szczurów po zawale serca [21].

Mimo iż najliczniejsze doniesienia naukowe oceniające wpływ diuretyków na reakcje immunologiczno-zapalne zależne od śródbłonka naczyniowego dotyczą przede wszystkim eplerenonu, wydaje się, że ten mechanizm działania środków moczopędnych jest bardzo obiecujący, wymaga on jednak pogłębionej oceny.

Kilku autorów opisuje również wpływ diuretyków na czynniki wzrostu.

W modelu zwierzęcym spironolakton hamował stymulowany infuzją aldosteronu wzrost stężenia TGF- $\beta$  (*transforming growth factor- $\beta$* ) [22]. Efektu tego nie zaobserwowano jednak po amiloridzie, co

przemawiało przeciwko zależności między pobudzeniem TGF- $\beta$  a transportem sodowo-potasowym. Natomiast wspomniany wyraźny wpływ spironolaktonu świadczył o udziale receptorów mineralokortykoidowych w syntezie tego czynnika wzrostu. W innym badaniu furosemid hamował fosforylację MAPK kinazy (MEK) indukowanej przez ligandy receptora kinazy tyrozynowej, do których zalicza się między innymi: PDGF (*platelet-derived growth factor*) i FGF (*fibroblast growth factor*) [23].

### Środki moczopędne a czynniki układu krzepnięcia zależne od śródbłonka

Uszkodzenie śródbłonka naczyniowego wraz ze stanem nadmiernej aktywacji płytkowej oraz nadkrzepliwości nieodmiennie towarzyszą nadciśnieniu tętniczemu, co potwierdzają coraz liczniejsze doniesienia naukowe. Badacze starają się więc ocenić wpływ leków hipotensyjnych na parametry układu krzepnięcia-fibrinolizy. W kręgu zainteresowania znalazły się również środki moczopędne.

Okazało się, że diuretyki pętłowe (np. furosemid stosowany w dawce 20 mg/d. przez 5 dni) oraz tiazydowe środki moczopędne (np. hydrochlorotiazid stosowany w dawce 12,5 mg/d. przez 4 tygodnie) poprzez stymulację układu RAA wzmagają ekspresję inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) — głównego fizjologicznego inhibitora fibrinolizy [24, 25]. Chociaż najistotniejszy mechanizm pobudzenia PAI-1 związany jest z angiotensyną II, zauważono wyraźną korelację między stężeniem antygeny PAI-1 w osoczu a stężeniem aldosteronu zarówno u osób zdrowych poddanych diecie niskosodowej oraz pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i pierwotnym hiperaldosteronizmem [26–28]. Obniżenie ekspresji PAI-1 stanowi więc logiczne następstwo stosowania leku blokującego receptory aldosteronu (spironolaktonu — 50 mg/d.) [25]. Podobny efekt został stwierdzony u osób z prawidłowym ciśnieniem, był on jednak wynikiem stosowania terapii skojarzonej spironolaktonem (25 mg/d.) z kandesartanem (16 mg/d.) [24].

Nie wszystkie obserwacje potwierdzają jednak wpływ środków moczopędnych na parametry układu krzepnięcia.

W badaniu Chung i wsp. [29] opublikowanym na łamach „Blood Pressure” w 2004 roku zaobserwowano, podobnie jak w innych doniesieniach, podwyższone osocze stężenie czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, nie zanotowano jednak zmiany tego parametru

w następstwie 3-miesięcznej terapii hydrochlorotiazydem w dawce 12,5-25 mg/d.

Stosunkowo niewielka liczba badań nie pozwala na jednoznaczną ocenę wpływu leków moczopędnych na elementy układu krzepnięcia-fibrinolizy.

### Oddziaływanie środków moczopędnych na gospodarkę lipidową i węglowodanową

Oceniając wpływ diuretyków na ścianę naczyniową, nie sposób pominąć metabolicznych następstw stosowania tych leków.

Terapia środkami moczopędnymi (głównie tiazydowymi środkami moczopędnymi) może prowadzić do około 10-procentowego wzrostu osoczeowego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu frakcji LDL. Podczas gdy stężenie HDL w osoczu nie ulega zmianie, obserwuje się 5–15% wzrost stężenia triacyloglicerydów [30–32].

Doniesienia o nasileniu insulinooporności [33] i wykazanie znamiennej większej częstości rozwoju cukrzycy typu 2 u osób z nadciśnieniem tętniczym leczonych diuretykami [34] spowodowało, iż stosowanie tej grupy środków hipotensyjnych u pacjentów z cukrzycą budziło wiele kontrowersji. Jednak wyniki największego badania oceniającego następstwa stosowania leków hipotensyjnych — *Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack* (ALLHAT) jednoznacznie udowodniły, że diuretyki stosowane u osób z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym zmniejszają ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych w podobnym stopniu jak inne środki hipotensyjne.

Niektóre efekty działania diuretyków na gospodarkę węglowodanową mogą znaleźć praktyczne zastosowanie w szczególnych sytuacjach klinicznych. Wykorzystuje się na przykład supresję insuliny w następstwie stosowania diazoksydu u osób z otyłością i hiperinsulinemią [35].

Mimo 50-letniej historii środków moczopędnych i okresowego spadku zainteresowania tymi lekami w latach 80. zeszłego stulecia, stanowią one nadal przedmiot intensywnych i bardzo interesujących badań. Wiele mechanizmów działania jest zgodnych z najnowszymi tendencjami leczenia nadciśnienia tętniczego, co odnosi się nie tylko do nowych generacji leków moczopędnych, ale także niektórych od lat stosowanych diuretyków. Powoduje to, że leki moczopędne — mimo swojej długiej historii — nadal znajdują zastosowanie w codziennej praktyce jako leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego.

## Streszczenie

Mechanizm działania wielu leków hipotensyjnych (np. inhibitorów konwertazy angiotensyny — ACE-I, antagonistów wapnia — A-Ca<sup>2+</sup>) na ścianę naczyń krwionośnych jest stosunkowo dobrze poznany, natomiast wpływ diuretyków stanowi nadal przedmiot intensywnych badań.

Celem pracy było określenie bezpośrednich i pośrednich mechanizmów działania środków moczopędnych na ścianę naczyń krwionośnych w aspekcie leczenia nadciśnienia tętniczego. Na podstawie dostępnych danych z piśmiennictwa określono potencjalne korzystne lub niekorzystne mechanizmy działania naczyniowego różnych grup diuretyków (diuretyków pętlowych, środków tiazydowych, antagonistów receptorów aldosteronu i inhibitora endotelialnego kanału sodowego) w terapii nadciśnienia tętniczego.

Mechanizmy działania środków moczopędnych na ścianę naczyń krwionośnych obejmują:

1. Oddziaływanie poprzez jony wapnia;
2. Oddziaływanie na układ renina–angiotensyna–aldosteron;
3. Wpływ na stężenie endoteliny-1;
4. Wpływ na tlenek azotu;
5. Oddziaływanie na peptydy natriuretyczne (ANP, BNP);
6. Wpływ na reakcje immunologiczno-zapalne związane ze śródbłonkiem;
7. Oddziaływanie na czynniki układu krzepnięcia zależne od śródbłonka;
8. Wpływ na gospodarkę lipidową i węglowodanową.

**słowa kluczowe:** diuretyki, nadciśnienie tętnicze, ściana naczyniowa

*Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 5, strony 428–434.*

## Piśmiennictwo

1. Zhu Z., Zhu S., Liu D. i wsp. Thiazide-like diuretics attenuate agonist-induced vasoconstriction by calcium desensitization linked to Rho kinase. *Hypertension* 2005; 45: 233–239.
2. Mukai Y., Shimokawa H., Matoba T. i wsp. Involvement of Rho-kinase in hypertensive vascular disease: a novel therapeutic target in hypertension. *FASEB J.* 2001; 15: 1062–1064.
3. Moriki N., Ito M., Seko T. i wsp. RhoA activation in vascular smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertens. Res.* 2004; 27: 263–270.
4. Seasholtz T.M., Zhang T., Morissette M.R. i wsp. Increased expression and activity of RhoA are associated with increased DNA synthesis and reduced p 27 (Kip1) expression in the vasculature of hypertensive rats. *Circ. Res.* 2001; 89: 488–495.
5. Galve E., Mallol A., Catalan R. i wsp. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur. J. Heart Fail.* 2005; 7 (5): 892–898.
6. van Kraaij D.J.W., Jansen R.W.M.M., Sweep F.C.G.J. i wsp. Neurohormonal effects of furosemide withdrawal in elderly heart failure patients with normal systolic function. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5: 47–53.

7. Pu Q., Neves M.F., Virdis A. i wsp. Endothelin antagonism on aldosterone-induced oxidative stress and vascular remodeling. *Hypertension* 2003; 42 (1): 49–55.
8. Schmidt B.M., Schmieder R.E. Aldosterone-induced cardiac damage: focus on blood pressure independent effects. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16 (1): 80–86.
9. Tostes R.C., Touyz R.M., He G. i wsp. Contribution of endothelin-1 to renal activator protein-1 activation and macrophage infiltration in aldosterone-induced hypertension. *Clin. Sci. (Lond).* 2002; 103 (48): 25S–30S.
10. Quaschnig T., Ruschitzka F., Shaw S. i wsp. Aldosterone receptor antagonism normalizes vascular function in licorice-induced hypertension. *Hypertension* 2001; 37 (2 part 2): 801–805.
11. Saha C., Eckert G.J., Ambrosius W.T. i wsp. Improvement in blood pressure with inhibition of the epithelial sodium channel in blacks with hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 481–487.
12. Turner S.T., Chapman A.B., Schwartz G.L. i wsp. Effects of endothelial nitric oxide synthase,  $\alpha$ -adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 834–839.
13. Kobayashi N., Hara K., Tojo A. i wsp. Eplerenone shows renoprotective effect by reducing LOX-1-mediated adhesion molecule, PCK[epsilon]-MAPK-p90RSK, and Rho-kinase pathway. *Hypertension* 2005; 45 (4): 538–544.
14. Hao L., Kanno Y., Fukushima R. i wsp. Effects of eplerenone on heart and kidney in two-kidney, one-clip rats. *Am. J. Nephrol.* 2004; 24: 54–60.
15. Takanohashi A., Tojo A., Kobayashi N. i wsp. Effect of trichlormethiazide and captopril on nitric oxide synthase activity in the kidney of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Jpn. Heart J.* 1996; 37: 251–259.
16. Enomoto S., Yoshiyama M., Omura T. i wsp. Effects of eplerenone on transcriptional factors and mRNA expression related to cardiac remodelling after myocardial infarction. *Heart* 2005; 91: 1595–1600.
17. Vlase H.L., Panagopoulos G., Michelis M.F. Effectiveness of furosemide in uncontrolled hypertension in the elderly: role of renin profiling. *Am. J. Hypertens.* 2003; 16: 187–193.
18. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. i wsp. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart. *Am. J. Physiol.* 2002; 283: H1802–1810.
19. Sanz-Rosa D., Cediñ E., Heras N. i wsp. Participation of aldosterone in the vascular inflammatory response of spontaneously hypertensive rats: role of the NF [kappa] B/I [kappa] B system. *J. Hypertens.* 2005; 23 (6): 1167–1172.
20. Blasi E.R., Rocha R., Rudolph A.E. i wsp. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int.* 2003; 63 (5): 1791–1800.
21. Schaefer A., Fraccarollo D., Hildemann S. i wsp. Inhibition of platelet activation in congestive heart failure by aldosterone receptor antagonism and ACE inhibition. *Thromb. Haemost.* 2003; 89 (6): 1024–1030.
22. Juknevičius I., Segal Y., Kren S. i wsp. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286 (6): 1059–1062.
23. Panet R., Eliash M., Atlan H. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/Cl<sup>-</sup> cotransporter activates MAP-kinase cascade downstream to protein kinase C, and upstream to MEK. *J. Cell. Physiol.* 2006; 206 (3): 578–585.
24. Sawathiparnich P., Murphey L.J., Kumar S. i wsp. Effect of combined AT1 receptor and aldosterone receptor antago-

- nism on plasminogen activator inhibitor-1. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (8): 3867–3873.
25. Ma J., Albornoz F., Yu C. i wsp. Differing effects of mineralocorticoid receptor-dependent and -independent potassium-sparing diuretics on fibrinolytic balance. *Hypertension* 2005; 46 (2): 313–320.
26. Sawathiparnich P., Kumar S., Vaughan D.E. i wsp. Spirolactone abolishes the relationship between aldosterone and plasminogen activator inhibitor-1 in humans. 2002; 87: 448–452.
27. Brown N.J., Agirbasli M.A., Williams G.H. i wsp. Effect of activation and inhibition of the renin angiotensin system on plasma PAI-1 in humans. *Hypertension* 1998; 32: 965–971.
28. Brown N.J., Kim K.S., Chen Y.Q. i wsp. Synergistic effect of adrenal steroids and angiotensin II on plasminogen activator inhibitor-1 production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 336–344.
29. Chung N.A., Beevers D.G., Lip G.Y.H. Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factor in essential hypertension. *Blood Press.* 2004; 13: 183–189.
30. Kasiske B.L., Ma J.Z., Kalil R.S.N. i wsp. Effects of anti-hypertensive therapy on serum lipids. *Ann. Intern. Med.* 1995; 122 133–141.
31. Ames R.P. A comparison of blood lipid and blood pressure response during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 12B–16B.
32. Grimm R.H., Flack J.M., Grandits G.A. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1549–1556.
33. Lithell H.O. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes. Care* 1991; 14: 203–209.
34. Pepine C.J., Cooper-Dehoff R.M. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 509–512.
35. Schreuder T., Karreman M., Rennings A. i wsp. Diazoxide-mediated insulin suppression in obese men: a dose-response study. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7 (3): 239–245.