

# Współczesne diuretyki pętlowe

Grzegorz Grześk<sup>1,2</sup>, Ahmad El-Essa<sup>2</sup>, Aldona Kubica<sup>3</sup>,  
 Elżbieta Grześk<sup>4</sup>, Adam Sukiennik<sup>2</sup> i Krzysztof Pstrągowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera  
 w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera  
 w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Promocji Zdrowia *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera  
 w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Pediatrii, Hematologii i Onkologii *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera  
 w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## Streszczenie

*Pętlowe leki moczopędne należą do najsilniejszych diuretyków. Kliniczne efekty ich działania są wypadkową zarówno bezpośredniego działania na nefron, jak i działania spazmolitycznego na mięśniówkę gładką naczyń żylnych. Diuretyki pętlowe wykorzystuje się w leczeniu niewydolności serca, ciężkiej niewydolności nerek, nadciśnienia tętniczego, marskości wątroby, a także przy stosowaniu diurezy wymuszonej. W celu minimalizowania częstości występowania działań niepożądanych oraz zwiększenia efektywności terapii w aspekcie zarówno medycznym, jak i farmakoekonomicznym wskazane jest rozważenie powszechnego wdrożenia do leczenia nowych przedstawicieli pętlowych leków moczopędnych.* (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 292–295)

**Słowa kluczowe: diuretyki pętlowe, furosemid, torasemid**

## Wstęp

Stosowanie leków z grupy diuretyków prowadzi do utraty wody i sodu z organizmu przez modyfikowanie funkcji nerek. Definiując ściśle lek moczopędny, należałoby stwierdzić, że jest nim każdy preparat, który działając bezpośrednio na nerkę, potęguje diurezę. Efekt ten jest następstwem zarówno działania bezpośredniego na komórki nefronu, jak i pośredniego — poprzez modyfikację czynników regulacyjnych nefronu. Działanie diuretyku, uwarunkowane modyfikacją wchłaniania zwrotnego sodu w określonych częściach nefronu, ściśle zale-

ży od dwóch podstawowych elementów: do odpowiedniego miejsca w nefronie musi dotrzeć zarówno diuretyk, jak i sód [1–3].

Pierwszymi lekami moczopędnymi były środki o stosunkowo słabym działaniu moczopędnym. Ponadto efekt moczopędny był tylko jednym z wielu mechanizmów działania tych leków. Pierwszymi lekami o działaniu moczopędnym były metyloksantyny (kofeina i teofilina). Jako lek moczopędny stosowano także działający osmotycznie mocznik. Badania nad współczesnymi diuretykami prowadzone w latach 50. i 60. zaowocowały wprowadzeniem do użytku tiazydów i pętlowych leków moczopędnych.

**Adres do korespondencji:** Dr med. Grzegorz Grześk, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: ggrzesk@cm.umk.pl

Poszczególne leki zaliczane do diuretyków należą do różnych grup chemicznych, cechują się odmiennym sposobem działania i siłą potęgowania diurezy. Klasyfikację diuretyków opiera się na patofizjologicznych podstawach działania leków. Podział dotyczy sposobu i miejsc działania diuretyków w obrębie nerki. Miejsce działania leku moczopędnego na poziomie nefronu determinuje zarówno siłę wpływu diuretycznego leku, jak i niektóre z wywoływanych objawów ubocznych [1–4]. Znajomość miejsca działania leku moczopędnego jest bardzo istotna, gdyż stosowanie złożonych schematów leczenia pozwala na zwiększenie efektu moczopędnego oraz na zmniejszenie liczby działań niepożądanych [5]. Klasycznym przykładem jest łączenie diuretyków oszczędzających potas z diuretykiem pętlowym lub z tiazydem. Poza zwiększeniem działania moczopędnego uzyskuje się redukcję prawdopodobieństwa wystąpienia groźnych zaburzeń elektrolitowych. Klasyfikując diuretyki, często dzieli się je, uwzględniając siłę działania moczopędnego leku. Siłę tę określa się w procentach wzrostu eliminacji ładunku sodowego po zastosowaniu leku. Do słabych diuretyków zalicza się leki, których siła działania moczopędnego nie przekracza 5%. Należą tu diuretyki działające osmotycznie, leki oszczędzające potas i metyloksantyny. Grupa leków o średnim stopniu działania moczopędnego to preparaty o sile działania moczopędnego wynoszącej 5–10%. Do tej grupy należą tiazdydy i preparaty tiazydopodobne. Do najsilniejszych leków moczopędnych, których zdolność do zwiększania eliminacji sodu przekracza 15%, zalicza się pętlowe leki moczopędne [2, 3].

### **Mechanizm działania diuretyków pętlowych**

Uzyskanie znaczącego efektu diuretycznego wymaga działania w miejscach największej resorpcji substancji rozpuszczonych w przesączu. Zalicza się tutaj kanalik kręty bliższy, ramię wstępujące pętli Henlego oraz kanaliki i cewki zbiorcze.

Najsilniejsze działanie wykazują leki moczopędne należące do diuretyków pętlowych, zdolne do eliminacji około 20% ładunku sodowego znajdującego się w przesączu pierwotnym. Pętlowe leki moczopędne, takie jak furosemid, torasemid lub bumetanid, wiążą się bezpośrednio z błonowym białkiem nośnikowym — transporterem  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ , od strony kanalik, głównie w odcinku grubościennym ramienia wstępującego pętli Henlego, w miejscu wiążącym jony chlorkowe. Kwas etakrynowy wiąże się z cysteiną i dopiero w postaci aktywnej

działa na wspomniane białko nośnikowe. W wyniku wiązania hamowana jest czynność transportera, zwiększa się więc ilość substancji rozpuszczonych docierających do kanalików końcowych. Większe ciśnienie osmotyczne wewnątrz kanalika upośledza resorpcję wody, wywołując intensyfikację diurezy. Diuretyki pętlowe wykazują także działanie rozszerzające mięśniówkę gładką naczyń żylnych. Efekt ten występuje już przed pojawieniem się działania moczopędnego i wynika z nasilenia produkcji prostaglandyn o działaniu rozszerzającym mięśniówkę gładką [1–3].

### **Wskazania i dawkowanie**

Podstawowym wskazaniem do stosowania diuretyków pętlowych jest leczenie niewydolności serca, przewodnienia i ciężkiej niewydolności nerek (klirens kreatyniny  $< 20$  ml/min i/lub stężenie kreatyniny we krwi  $> 6$  mg/100 ml) w celu zachowania diurezy (jeśli diureza wynosi  $> 200$  ml/d.). Leki te wykorzystuje się również w leczeniu nadciśnienia tętniczego, marskości wątroby oraz przy stosowaniu diurezy wymuszonej [1].

Furosemid w postaci preparatów doustnych podaje się w jednej dawce dobowej 20–80 mg. Dodatkowe dawki leku, zwykle 20–40 mg, stosuje się zwykle po upływie 6–8 godzin. U części pacjentów może pojawić się konieczność przyjęcia leku 2-krotnie w ciągu doby. Furosemid stosuje się wówczas w dawce porannej i południowej (np. o godz. 8:00 i 14:00). Nie należy przekraczać dawki 1000 mg/d. U pacjentów w podeszłym wieku, włączając leczenie, należy zwrócić szczególną uwagę na działania niepożądane, takie jak hipotensja. Nie jest natomiast konieczna korekta dawkowania. U dzieci dawkę początkową przy leczeniu preparatem doustnym są 2 mg/kg mc. Jeśli efekt terapii nie jest zadowalający, dawkę zwiększa się o 1–2 mg/kg mc. co 6–8 godzin, nie przekraczając dawki dobowej 6 mg/kg mc. Preparaty pozajelitowe furosemidu stosuje się w dawce 20–40 mg, a następnie dawkę powtarza się w miarę potrzeby. U dzieci stosuje się zwykle 1 mg/kg mc. i również dawkę powtarza się co 1–2 godziny do osiągnięcia efektu terapeutycznego, nie przekraczając dawki dobowej 6 mg/kg mc.

Stosowanie torasemidu zarówno w postaci preparatów doustnych, jak i dożylnych rozpoczyna się od dawki 5–20 mg raz dziennie, dawkę można zwiększać do osiągnięcia efektu terapeutycznego. Nie należy przekraczać dawki 200 mg/d. ze względu na brak badań oceniających bezpieczeństwo terapii. W przypadku osób starszych nie trzeba korygować dawek leku. Torasemidu nie stosuje się

u dzieci ze względu na brak badań określających bezpieczeństwo i skuteczność terapii.

### Działania niepożądane

Objawy uboczne obserwowane w trakcie leczenia pętlowymi lekami moczopędnymi wynikają z ich działania diuretycznego. Najczęściej obserwuje się zaburzenia wodno-elektrolitowe. U większości zbyt intensywnie leczonych pacjentów rozwija się hipokaliemia, a także zasadowica metaboliczna, jako następstwo wzmożonej eliminacji jonów wodorowych. Hipokaliemii można zapobiec, podejmując terapię skojarzoną pętlowymi lekami moczopędnymi z preparatami z grupy leków oszczędzających potas lub stosując stałą suplementację potasu. Ryzyku hipokaliemii często towarzyszy ryzyko wystąpienia hipomagnezemia i hipokalcemii. U osób w podeszłym wieku w trakcie terapii pętlowymi lekami moczopędnymi problem stanowią zwłaszcza hipotonia ortostatyczna i hipowolemia. Zbyt wczesne wdrożenie leczenia moczopędnego ze względu na hipotonię będzie czynnikiem utrudniającym osiągnięcie docelowych dawek leków stosowanych obecnie w ramach standardowej terapii niewydolności serca, jakimi są inhibitory enzymu konwertazy angiotensyny II lub antagoniści receptorów beta-adrenergicznych, ze szczególnym uwzględnieniem karwedilolu [6–8]. Do rzadziej występujących działań niepożądanych należą nudności, wymioty i upośledzenie słuchu. Nieodwracalne uszkodzenie słuchu obserwowano u osób leczonych kwasem etakrynowym, natomiast przejściowe upośledzenie słuchu — u osób przyjmujących furosemid [1, 9–12].

Obecność objawów niepożądanych, takich jak hipokaliemia i hipomagnezemia jest szczególnie niebezpieczne u pacjentów z niewydolnością serca, gdyż może to stanowić czynnik wyzwalający wystąpienie groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu [13–16].

### Wyniki badań klinicznych

Badania prowadzone zarówno na zwierzętach, jak i u ludzi wskazują na szczególnie profil bezpieczeństwa torasemidu w porównaniu z najpopularniejszym lekiem moczopędnym — furosemidem [17]. Wyniki eksperymentów przeprowadzonych na zwierzętach i w małych grupach ludzi w pełni potwierdziły wielośrodkowe badania dużych populacji pacjentów. Szczególnie ciekawe wydaje się badanie TORIC (*TOrasemide In Congestive Heart Failure*), w którym porównano efektywność leczenia moczopędnego w grupie 1377 chorych z zasto-

inową niewydolnością serca w klasie II–III według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA, *New York Heart Association*). Pacjentów leczono torasemidem (10 mg/d.) lub furosemidem (40 mg/d.). Wśród badanych znalazła się też mała grupa osób poddanych terapii innymi lekami moczopędnymi. W badaniu TORIC potwierdzono wysoką efektywność i dobrą tolerancję leczenia torasemidem pacjentów z zastoinową niewydolnością serca. Ponadto, analizując śmiertelność w leczonych grupach, stwierdzono znamienne ( $p < 0,05$ ) mniejszą śmiertelność wśród pacjentów leczonych torasemidem (2,2%) niż wśród przyjmujących furosemid (4,5%). Efektywność leczenia analizowano jako poprawę stanu klinicznego chorego, gdzie badanym wykładnikiem była zmiana kwalifikacji pacjenta do odpowiednich klas NYHA. W grupie stosującej torasemid znacząco częściej ( $p < 0,00017$ ) obserwowano poprawę stanu klinicznego chorych (45,8%) niż w grupie przyjmującej furosemid i inne diuretyki (37,2%). Częstość występowania hipokaliemii była znamienne niższa ( $p < 0,013$ ) w grupie otrzymującej torasemid (12,9%) niż w grupie leczonej furosemidem (17,9%). W badaniu TORIC jednoznacznie wykazano wysoką efektywność i bezpieczeństwo stosowania torasemidu w porównaniu z furosemidem i innymi diuretykami [8]. Wysoką efektywność torasemidu oraz małą częstość wywoływania działań niepożądanych potwierdzono w obserwacjach prowadzonych także w polskich warunkach [19]. Podawanie leku w grupie 10 dializowanych pacjentów opornych na uprzednio stosowane leki moczopędne wiązało się z szybką poprawą stanu klinicznego. Nie obserwowano zaburzeń elektrolitowych [19]. W ostatnich latach szczególnie dużą uwagę zwraca się na koszty terapii. W przypadku leczenia niewydolności serca, poza kosztami bezpośrednimi, do których zalicza się koszty leków, opieki medycznej, należy uwzględnić także koszty pośrednie związane z absencją chorobową, straconymi szansami na zarobkowanie. Z tego względu schorzenia, takie jak niewydolność serca, wiążące się z częstymi zaostrzeniami nierządkiem wymagającymi hospitalizacji, a także w związku z coraz większą częstością występowania stanowią znaczący element w budżetach szpitalnych.

Poza wysoką efektywnością i bezpieczeństwem przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne wskazują na przewagę torasemidu nad furosemidem wynikającą z rzadszych konieczności ponownych hospitalizacji z powodu zaostrzeń niewydolności serca w grupie osób leczonych torasemidem. Jest to też element istotnie poprawiający komfort życia pacjentów [20].

**Wnioski**

1. Pętlowe leki moczopędne należą obecnie do klasycznych preparatów o ustalonych wskazaniach.
2. W celu minimalizowania częstości występowania działań niepożądanych oraz zwiększenia efektywności terapii w aspekcie zarówno medycznym, jak i farmakoekonomicznym wskazane jest rozważenie powszechniejszego wdrożenia do leczenia nowych przedstawicieli pętlowych leków moczopędnych.

**Piśmiennictwo**

1. Klasco R.K. red. DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, tom 111. Greenwood Village, Colorado 2002.
2. Shah S.U., Anjum S., Littler W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: Hypertension. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80: 271–276.
3. Shah S.U., Anjum S., Littler W.A. Use of diuretics in cardiovascular disease: Heart failure. *Postgrad. Med. J.* 2004; 80: 201–205.
4. Brater D.C. Pharmacology of diuretics. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 319: 38–50.
5. Trelawny J.M. Can we improve diuretic response in heart failure? *Br. J. Hosp. Med.* 1996; 55: 616–619.
6. Ratkovic-Gusic I., Kes P., Basic-Kes V. Disturbances of magnesium metabolism: hypomagnesemia. *Acta Clin. Croat.* 2003; 42: 59–68.
7. Ravnan S.L., Deedwania P.C. The rational use of diuretics in heart failure. *Curr. Cardiol. Rep.* 2003; 5: 237–242.
8. van Kraaij D.J., Jansen R.W., Gribnau F.W., Hoefnagels W.H. Diuretic therapy in elderly heart failure patients with and without left ventricular systolic dysfunction. *Drugs Aging.* 2000; 16: 289–300.
9. Dunn C.J., Fitton A., Brogden R.N. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 121–142.
10. Ellison D.H. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132–143.
11. Farsi R., Flather M., Purcell H., Henein M., Poole-Wilson P., Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: Meta analysis of randomised controlled trials. *Int. J. Cardiol.* 2002; 82: 149–158.
12. Reyes A.J. Diuretics in the treatment of patients who present congestive heart failure and hypertension. *Hypertens.* 2002; 16 (supl. 1): S104–S113.
13. Morrison R.T. Edema and principles of diuretic use. *Med. Clin. North. Am.* 1997; 81: 689–704.
14. Nohria A., Levis E., Warner-Stevenson L. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002; 287: 628–640.
15. Paul S. Balancing diuretic therapy in heart failure: Loop diuretics, thiazides, and aldosterone antagonists. *Congest. Heart Fail.* 2002; 8: 307–312.
16. The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 293–302.
17. Uechi M., Matsuoka M., Kuwajima E. i wsp. The effect of the loop diuretics furosemide and torasemide on diuresis in dogs and cats. *J. Vet. Med. Sci.* 2003; 63: 1057–1061.
18. Cosin J., Diez J. TORIC Investigators: Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur. J. Heart Failure* 2002; 4: 507–513.
19. Grajewska M., Sulikowska B., Manitius J. Zastosowanie torasemidu (Trifas®) w praktyce klinicznej — doświadczenia własne. *Przegl. Lek.* 2003; 60: 24–26.
20. Young M., Plosker G.L. Torasemide: A pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 679–703.